

# Lezione di Malattie infettive del 2/10/2013 (1)

---

## MALATTIE INFETTIVE

Lezione del 02/10/2013

Sbobinatore: Francesca Turco

Revisore: Carlotta Gironda

Si introduce la patologia che è stata e tuttora è la malattia infettiva principe. Voi sapete che le malattie infettive hanno un po' caratterizzato la storia dell'umanità. Tutta la storia dell'umanità è stata segnata dai problemi sanitari. Si pensi ad esempio alle grandi epidemie, come la peste, che solo quella nel 1628 (di cui parlò Manzoni nei Promessi Sposi) fece fuori circa i  $\frac{3}{4}$  dell'umanità in circa 3 mesi. Vuol dire che se a Verona c'erano 60.000 abitanti sono arrivati a essere circa 12.000.

Altre pandemie storiche, ad esempio Napoleone che fece la campagna di Russia e poi fu sconfitto, in realtà fu investito dal tifo petecchiale. Voi pensate che quando Napoleone partì dalla Russia raccolse circa 600-700 mila soldati, arrivò in Russia e dovette scappare perché arrivarono solo in 5000 su 700.000. Gli altri soldati morirono di tifo petecchiale. Voi quindi capite che impatto hanno avuto le malattie infettive nella storia dell'umanità.

Ci sono tuttora altre epidemie, per esempio il colera. Ad esempio il terremoto di Haiti ha fatto un numero di morti relativamente ridotto però ha fatto circa 10 volte più morti con il colera che è esploso subito dopo. Ci sono anche altre malattie infettive, tipo l'influenza è una malattia infettiva trasmessa da un virus che ogni tanto fa delle pandemie. Pensate che una delle ultime grandi pandemie (ultimamente non ce ne sono state ma l'influenza fa 10 milioni di morti di media) è stata quella della prima guerra mondiale, che ha fatto più morti della guerra stessa pur essendo stata la guerra che ha fatto più morti nella storia dell'umanità. Poi ci sono delle pandemie moderne, più nuove, tipo l'infezione da HIV scoppiata negli anni '80. Oggi circa 25 milioni di soggetti (solo in Africa sono infetti con circa 2-3 milioni) muoiono ogni anno solo per infezione da HIV.

Ci sono delle nuove infezioni, delle nuove pandemie, che stanno cambiando, cioè non sono più infezioni che colpiscono la società nel suo insieme. Per esempio voi sapete che in questo ospedale c'è un grosso problema che sono le nuove pandemie e infezioni da batteri Gram negativi che uccidono con una frequenza elevata soggetti che vengono sottoposti a intervento chirurgico e terapie intensive ecc. Sono infezioni che purtroppo sono multiresistenti, cioè non abbiamo farmaci per sconfiggerle perché questi germi sono diventati resistenti a tutti i farmaci che conosciamo. Per cui queste infezioni sono di per sé incurabili.

Non si capisce se sia colpa delle eccessive cure mediche, se sia dovuto a una trasformazione ambientale (cioè si ipotizza che questi germi resistenti nascano fuori dall'ambiente ospedaliero, nel territorio. Negli allevamenti di animali, gli antibiotici vengono usati sia a scopo di difesa dalle malattie sia a scopo auxologico, cioè per ingrassare questi animali; vengono usati in maniera sproporzionata rispetto alle necessità quindi si creano situazioni ambientali diverse che non erano conosciute. Ne pagano le conseguenze soggetti più deboli, quelli che sono ricoverati in ospedale per cure mediche).

Vi ho fatto un cenno della storia delle malattie infettive, vedete quali problematiche ci sono state ma di tutte queste infezioni quella che ha fatto più morti è stata la tubercolosi. Nessuna malattia in assoluto ha fatto più morti della tubercolosi, nonostante la peste abbia fatto fuori  $\frac{3}{4}$  dell'umanità in 3 mesi, la tubercolosi con la sua pandemia in Europa (perché tuttora è diffusa nei paesi poveri) ha ucciso 1 giovane su 5. Tanto che noi siamo i figli di una selezione naturale contro la tubercolosi perché noi europei siamo diventati abbastanza resistenti a questa infezione.

Fino a poco tempo fa si credeva che la storia della malattia tubercolare fosse racchiusa in queste due fanciulle (una era la modella a cui si ispirava Botticelli, l'altra era la famosa attrice di Via col vento, ambedue morte di tubercolosi.) Vedete che mentre Simonetta Vespucci morì a vent'anni l'attrice morì a circa 60 anni. Questo è la prova di un cambiamento avvenuto in questi 400 anni, cioè una volta si moriva molto giovani, adesso di tubercolosi si muore un po' più avanti.

Di tubercolosi tuttora si muore, ci sono circa (statistica del 2002) 2 milioni di morti ogni anno per tubercolosi, nonostante la tubercolosi sia una malattia curabile. Ma se ci sono 2 milioni di morti, ci sono circa 16-17 milioni di nuovi malati ogni anno e quindi circa 2 miliardi di soggetti sono affetti da tubercolosi.

Quindi si vede che sono numeri enormi rispetto alle altre malattie. Nel mondo l'incidenza della tubercolosi, a parte alcune zone, è maggiore prevalentemente nelle zone più povere, Africa, nel sud est asiatico, ma ci sono anche in Europa delle sacche, ad esempio i paesi della ex-Russia dove la tubercolosi è ancora una malattia ad elevata incidenza.

Mentre nei Paesi industrializzati la tubercolosi è rimasta costante, nei Paesi poveri è in costante aumento (almeno fino all'anno scorso). Quindi è una malattia che colpisce le popolazioni povere, è una malattia della povertà. Colpisce situazioni di immigrazione, di grande affollamento, situazioni di rifugiati di guerra, inurbamento.

La tubercolosi è un'infezione moderna. Esplosa come malattia con l'industrializzazione e l'inurbamento, è evidente che essendo trasmessa per via aerea colpisce soggetti che convivono in comunità molto strette, quindi le città e le abitazioni sovraffollate. Se poi si associano al sovraffollamento, le condizioni igienico-sanitarie e economiche basse, si capisce che in questa situazione la malattia si automantiene.

C'è stato anche un altro fenomeno, frequente solo in Africa, (nonostante si paventasse questa possibilità in Europa non c'è stato): l'infezione da HIV comporta una riduzione delle difese del nostro organismo per cui si è più vulnerabili alle infezioni. Quindi c'è l'associazione HIV-tubercolosi che ha portato in Africa il 50% e anche più in certe zone (soprattutto nel Sudafrica) dei soggetti con HIV a contrarre o al risveglio in loro della tubercolosi. La differenza tra i soggetti non affetti da AIDS e i soggetti affetti da AIDS è che il rischio di sviluppare la malattia è 10 volte superiore per chi è malato di AIDS. Pensate che nell'Africa sub sahariana il 20% della popolazione è infetta da HIV.

Qui in Italia: noi siamo una popolazione relativamente resistente alla tubercolosi perché per 400 anni 1 giovane su 5 che viveva in Europa moriva di tubercolosi. Quindi siccome morivano in età non riproduttiva, si autoeliminava quella fetta di popolazione più sensibile all'infezione.

I casi di tubercolosi in Italia non sono molti, circa 5000 all'anno. Abbiamo una parità, anzi un sorpasso tra gli italiani e coloro che vengono da altri Paesi ad alta incidenza. Gli immigrati arrivano in Italia e si ammalano di tubercolosi perché hanno contratto l'infezione nel loro Paese, ma lo stress della situazione in Italia li porta a sviluppare malattia. Cioè il peggioramento delle loro condizioni generali li porta a sviluppare malattia (si riconduce al concetto di tubercolosi come malattia della povertà). Al giorno d'oggi in Italia i soggetti infetti sono per circa il 50% italiani e il 50% sono immigrati e la tubercolosi è mantenuta da questa fetta di nuovi immigrati.

Il numero di casi in cui viene isolato il micobatterio a Verona è intorno ai 60 casi all'anno. Naturalmente questi individui sono infettivi perché eliminano il batterio.

Questi soggetti, che sono sia italiani che stranieri immigrati, hanno caratteristiche diverse nei due casi: mentre gli stranieri sono giovani, gli italiani sono anziani. Per cui la tubercolosi negli italiani è la tubercolosi dell'anziano, mentre la tubercolosi del giovane è quella dell'immigrato.

La tubercolosi è una malattia strana: se un soggetto sano entra in contatto con un ammalato, non si ammala automaticamente ma si infetta. Cioè si infetta con il bacillo tubercolare e questo rimarrà nel suo organismo tutta la vita. Il soggetto infetto svilupperà la malattia tubercolare in certe situazioni quando le sue capacità difensive contro la tubercolosi diminuiscono. Allora perché gli italiani sono tutti anziani? Perché chi ha ottant'anni adesso era un bambino durante la guerra e in quel periodo l'infezione tubercolare era molto diffusa. Questi soggetti si sono infettati quando erano bambini o ragazzi, hanno vissuto normalmente e arrivati alla vecchiaia, vuoi perché la stessa vecchiaia riduce le difese, vuoi per malattie intercorrenti ecc sviluppano la malattia tubercolare.

Qualsiasi malattia infettiva per essere trasmessa ha bisogno di tre elementi:

- una fonte della malattia
- un ospite, che è il ricevente che deve essere suscettibile
- una via di trasmissione

esempio: varicella. Se uno va a contatto con un infetto di varicella, si ammala di varicella (ha un'infettività molto alta), però se il soggetto è vaccinato, non è suscettibile e quindi l'ospite non è sensibile alla malattia.

Per quanto riguarda la tubercolosi noi siamo ospiti poco suscettibili al giorno d'oggi.

La fonte della tubercolosi è il soggetto con la tubercolosi polmonare (la tubercolosi potenzialmente colpisce tutti gli organi) che emette con la tosse i bacilli. Quindi non tutti i soggetti con tubercolosi sono infettivi.

La via di trasmissione è la peggiore che potrebbe esserci perché dalla via aerea è difficile difendersi (a differenza per esempio dell'HIV, per la quale invece se ci si astiene dai rapporti sessuali e dall'uso di aghi infetti si hanno basse probabilità di contrarre l'infezione). Oltretutto la via aerea della tubercolosi è diversa dalla via aerea del morbillo o influenza o di altre malattie. Perché in queste altre malattie l'infetto elimina il virus con le secrezioni e con gli starnuti. Quindi per quanto uno starnutisca, più in là di un metro e mezzo non c'è pericolo, quindi se sto oltre un metro e mezzo non mi infetto.

Invece nella tubercolosi quando uno tossisce butta fuori delle goccioline microscopiche (di Flüge) che escono dai suoi polmoni di circa 5 micron. Queste goccioline possono contenere un bacillo tubercolare. Con la tosse queste goccioline si essicano e rimangono sospese nell'aria come un aerosol. Per cui quando un infetto emette bacilli nell'aria, vi rimangono per giorni. Finché piano piano si depositano nel terreno. Una volta che toccano qualsiasi superficie diventano delle macromolecole e non sono più infettive.

Quindi chi è che infetta? Sono le persone normali che hanno tubercolosi polmonare, che tossiscono e che hanno nel loro escreato il bacillo, oppure sono quelli che non seguono la cura oppure quelli che non rispondono alle cure. Quindi ad esempio gli anziani e i bambini, che hanno poca capacità di tossire, sono poco infettivi a parità di malattia.

Un modo per difendersi, semplice, esiste. Mettendo un fazzoletto davanti alla bocca le goccioline toccano il fazzoletto, diventano macromolecole e smettono di essere infettive. Per il malato, quindi, è sufficiente indossare una mascherina qualsiasi o un fazzoletto.

Una volta che le goccioline sono sospese nell'aria però le mascherine non servono a niente, ci vogliono maschere speciali, che filtrano l'aria in modo particolare.

[Domanda studente: incomprensibile]

Risposta: (ricostruzione) la gocciolina di Flüge smette di essere infettiva se colpisce una superficie, diventando macromolecola, solo se succede finché è bagnata, umida. Una volta che si essica e diventa aerosol rimane infettiva. Perché una volta essicate le goccioline diventano così piccole che non vengono catturate dalla trama del tessuto.]

Quando un soggetto respira le goccioline emesse da un soggetto infetto, si infetta a sua volta, ma non succede niente in realtà (un giorno di malessere, febbre). Il soggetto ha un piccolo focolaio di tubercolosi cosiddetta primaria nel polmone che guarisce spontaneamente e da quel momento sarà un soggetto con tubercolosi latente e può nel prosieguo della sua vita svilupparla come malattia (nel 10% circa dei soggetti infetti) quando la sua situazione sanitaria cambierà (perché diventa immunodepresso o per qualsiasi altra condizione che possa causare una diminuzione delle sue difese immunitarie).

Dei 2 miliardi di soggetti infetti, solo il 10% svilupperà la malattia. La maggior parte di questo 10% svilupperà la malattia nei primi anni dopo l'infezione. Ci sono solo alcune categorie di soggetti che possono infettarsi e presentare la malattia tubercolare subito: i soggetti immunodepressi, ma soprattutto i bambini piccoli. I bambini piccoli infatti non hanno ancora una capacità difensiva del loro organismo per contenere l'infezione tubercolare. Si infettano e si ammalano. Tanto che qui in Italia, usiamo come terminologia "infezione primaria" e "tubercolosi secondaria"; gli anglosassoni, invece, definiscono "tubercolosi del bambino" quella primaria e "tubercolosi dell'adulto" la tubercolosi secondaria.

Ciclo dell'infezione tubercolare: si inala un micobatterio, arriva nei polmoni ed incontra due sistemi di difesa dell'organismo: un sistema rudimentale, che è quello della clearance muco ciliare (cioè un "nastro trasportatore": ci sono delle ciglia che si muovono, sopra scorre un film di muco, qualsiasi cosa si appoggi sul film di muco viene trasportata in faringe e poi risucchiata quando si deglutisce. Così si possono eliminare le particelle più grosse. Il polmone è la superficie del corpo più esposta all'ambiente, la superficie della pelle è inferiore ai 2 metri quadri, il nostro intestino fa circa 20-30 metri quadrati di superficie, il nostro polmone

fa più di 300 metri quadrati quindi è la superficie corporea più esposta all'ambiente, di conseguenza ha bisogno di maggiori difese).

Quando poi le particelle hanno superato la clearance, ci sono cellule che fungono da spazzini che cercano di mangiare le particelle che arrivano all'alveolo: i macrofagi (*secondo sistema di difesa* NdR). Questi cercano di mangiare tutte le cose che arrivano all'alveolo. È evidente che ci sono delle sostanze, come ad esempio un granello microscopico di silicio, che il macrofago non riuscirà a eliminare e quindi tanti granelli di silicio faranno la silicosi. I macrofagi che inglobano un micobatterio tubercolare non riescono inizialmente a ucciderlo, finché il nostro sistema immunitario non darà la facoltà di distruggere questo micobatterio (cioè il micobatterio viene mangiato ma non viene distrutto finché il nostro sistema immunitario non dà degli input tali che permettono la sua distruzione). Questa immunità è piuttosto lenta, la cosiddetta immunità ritardata per cui il macrofago presenterà gli antigeni al sistema linfocitario T che comincerà una immunità cellulare, ma finché ciò non avviene (finché non comincia la risposta adattativa, che in più è deficitaria nel bambino) questi micobatteri passano dal polmone al sistema linfonodale attraverso le vie linfatiche e da qui tramite il torrente circolatorio danno focolai diffusi in tutto l'organismo. Quando a distanza di anni si riattiva la tubercolosi, potrà essere attivata in qualunque focolaio dove questi micobatteri sono andati.

Quindi le stimmate di questa infezione sono un piccolo focolaio primario, dove si è inglobato il micobatterio tubercolare, e qualche volta ci sono delle strie linfangitiche che vanno ai linfonodi ilari dove di solito si ferma l'infezione tubercolare nell'adulto. Se invece il soggetto è immaturo dal punto di vista immunologico, tipo il bambino fino a 4 anni, i linfonodi spesso non sono in grado di trattenere il micobatterio e si ha diffusione nel resto dell'organismo. Talvolta rimangono delle cicatrici di questo processo di diffusione, con la formazione di un focolaio calcifico nel polmone e alcuni linfonodi calcifici a livello ilare. Qualche volta il micobatterio non riesce a fermarsi e va a infiltrare gli apici polmonari - il micobatterio arriva al polmone si porta nel sito dove "respiriamo di più" e cioè nella parte bassa, alla base dei polmoni; ma il micobatterio "si trova meglio" nella parte alta, agli apici, dove c'è un gradiente di ossigeno migliore perché ventilano meno ma sono anche meno perfusi e quindi il gradiente è favorevole agli apici.

Questa infezione a volte dà dei segni immunologici tipo l'eritema nodoso, delle forme strane di alterata immunità, ma tutto sommato non dà mai grossi problemi, a meno che il paziente infetto non sia un bambino. Normalmente i bambini si prendono la tubercolosi o dalla mamma ma al giorno d'oggi anche dal nonno. Nel bambino si ha un ingrossamento importante dei linfonodi perché il micobatterio è arrivato nei linfonodi, ma delle volte riesce a sfuggire ai linfonodi e creare delle infezioni sistemiche. Questa infezione può fermarsi, regredire e tornare alla forma dell'adulto, oppure può invadere il polmone e causare la cosiddetta polmonite tubercolare.

Finché l'infezione non arriva ai linfonodi la malattia può regredire, al di là dei linfonodi non regredisce più, cioè diventa una malattia mortale. Un tempo quando il bambino sviluppava la polmonite tubercolare moriva nel giro di poco tempo.

Se il micobatterio supera il polmone, va nel torrente circolatorio e forma piccoli focolai in tutto l'organismo, la cosiddetta miliare tubercolare (miliare perché per coloro che hanno visto le prime radiografie di questa infezione tubercolare hanno detto che assomiglia ai grani di miglio).

Prima dell'avvento delle cure, quando arrivava un bambino con la miliare tubercolare presentava come segno la mancanza di respiro e moriva in poche ore.

Un'altra infezione che tuttora rimane grave, nonostante le cure, è la meningite tubercolare, soprattutto nel bambino. È una meningite della base cranica e ha la caratteristica di chiudere il passaggio del liquido cefalorachidiano, per cui si dilatano i ventricoli e si ha il cosiddetto idrocefalo, che comprime le cellule nervose e le porta a morte se non operato immediatamente. Queste sono malattie del bambino, cioè della tubercolosi primaria. Se non ci sono queste manifestazioni, il bambino o il giovane non si accorge dell'infezione e passa alla fase latente.

[Domanda: differenza tra tubercolosi polmonare e miliare?]

Risposta: la tubercolosi dell'adulto o secondaria è prevalentemente polmonare e si differenzia perché dà delle cavità; la miliare diffusa è dovuta a basse difese, è del bambino o dell'immunodepresso ed è senza cavità.]

Come si capisce se un soggetto è stato infettato dal micobatterio della tubercolosi? Usiamo il test tubercolinico (al giorno d'oggi c'è anche un test diverso che si chiama QuantiFERON). Se il soggetto dopo il test presenta una infiltrazione della cute di circa 1 cm è positivo e vuol dire che si è entrati in contatto col micobatterio; se è negativo vuol dire che non si è entrati in contatto col micobatterio.

I giovani qui in Italia per il 99% sono negativi. Se andiamo in Africa il 90% dei soggetti giovani sarà positivo al test della tubercolina perché il micobatterio è molto più diffuso.

Ricordare che la positività al test rivela solo che si è stati infettati, **non** che si ha la malattia. Naturalmente un soggetto tubercolina positivo può non infettare nessuno perché non essendo malato è solo lui infettato ma non infetta altri (*non molto chiaro* NdR).

Perché è importante sapere se uno è positivo al test della tubercolina? Perché al giorno d'oggi è possibile rompere la catena dell'infezione con una terapia costituita da un farmaco solo; tutte le terapie di infezioni lunghe (come l'HIV) necessitano di più farmaci, perché altrimenti i batteri/virus diventano resistenti.

Per l'infezione tubercolare, invece, basta un solo farmaco per sei mesi. Introdotto dalla pediatra (*non si capisce il nome* NdR) nel 1954 e da allora viene usato soprattutto nei soggetti che si infettano di recente perché il maggior vantaggio del trattamento profilattico si ha con questi soggetti.

Digressione. QuantiFERON o tubercolina non cambia niente. Molti di voi lavoreranno in ospedale e vi accorgete che molti dei vecchi italiani malati di polmonite si scopre che hanno la tubercolosi. Allora succede che le persone che sono entrate in contatto con questo soggetto possono essere state infettate. Se voi siete stati esposti al soggetto con tubercolosi, verrete sottoposti a sorveglianza sanitaria, ed ecco l'importanza di questi test: se io so che voi adesso siete negativi e una volta rifatto il test siete positivi, io devo dedurre che vi siete presi l'infezione lì. E siccome la maggior parte dei soggetti che si infettano di tubercolosi sviluppa la tubercolosi nei primi due anni dopo l'infezione, in quei soggetti che passano da test negativo a positivo è meglio fare la profilassi perché possono andare facilmente incontro alla malattia tubercolare. Quindi è importante che tutti i medici sappiano se sono positivi o negativi per poter fare la profilassi se passano da negativi a positivi per esposizione a malati di tubercolosi.

Quindi nel caso, per esempio, di un bambino non malato ma solo infetto, io devo andare a cercare tutti i bambini di questa mamma per andare a somministrare loro la profilassi. E addirittura, siccome il rischio di sviluppare malattie gravissime come la meningite, la miliare tubercolare, è molto elevata nei bambini piccoli, conviene curarli anche se non hanno il test della tubercolina positivo. Analizziamo la tubercolosi malattia. È un insieme di sintomi e segni, come tutte le malattie, del tutto aspecifici. Perché il soggetto con tubercolosi ha tosse, febbre, dimagrimento, sudorazioni notturne, tutta una serie di disturbi comuni ad altre malattie. Allora come si fa la diagnosi di malattia tubercolare? La radiografia del torace spesso è abbastanza caratteristica, non dà certezza ma dà un'idea. Se poi questo soggetto è un giovane immigrato, la diagnosi è quasi fatta, perché le malattie che colpiscono un giovane sono molto più rare, è più facile che sia tubercolosi.

La diagnosi si fa raccogliendo l'escreato del soggetto e si può fare sia l'esame microscopico diretto, sia coltivare. L'esame microscopico diretto bisogna ricercarlo: bisogna indirizzare il laboratorio su cosa cercare, bisogna comunicare il sospetto di tubercolosi; allora si dovrà effettuare la colorazione di Ziehl-Neelsen ricercando bacilli alcool-acido resistenti. *(il professore poi spiega il processo della colorazione Ndr).*

La presenza di bacilli alcool-acido resistenti **non** è significato di tubercolosi per forza, perché ci sono altri bacilli alcool-acido resistenti, i cosiddetti bacilli atipici che sono saprofiti del nostro organismo.

Se un soggetto presenta il quadro radiologico tipico, ha i bacilli alcool-acido resistenti ha molto probabilmente la tubercolosi, ma l'esame decisivo è l'esame culturale. In genere in un mese la coltura presenterà una colonia di un caratteristico giallo e il microbiologo riconoscerà il bacillo tubercolare. Quindi la diagnosi si fa con l'esame radiologico e con esami microbiologici. Al giorno d'oggi c'è sempre più la tendenza a fare diagnosi rapida e si sta diffondendo il cosiddetto metodo a sonde a DNA (il test si chiama Xpert): sonde che "leggono" l'escreato e segnalano se nell'escreato è presente il DNA del micobatterio tubercolare che è diverso dal DNA dei micobatteri atipici, in questo modo si risparmia al paziente un periodo di isolamento e di terapia profilattica quando non necessario.

Da un punto di vista radiologico, il quadro caratteristico della tubercolosi (forma pomonare) è di creare cavità nel polmone che possono alterare del tutto la funzionalità polmonare se non trattate poiché si accrescono e si fondono, distruggendo il tessuto. Fa vedere varie immagini radiologiche.

Una forma che può esserci nel periodo che sta tra l'assenza di immunità e lo sviluppo di immunità è una pleurite tubercolare, malattia abbastanza caratteristica e benigna perché significa che l'organismo sta rispondendo bene all'infezione.

Oltre al polmone possono essere colpiti altri organi. La forma più comune di tubercolosi è quella dei linfonodi (chiamata anche scrofula) che si ingrandiscono e a un certo punto si aprono e rilasciano muco e pus. Però questi casi non sono infettivi.

Un'altra malattia abbastanza caratteristica colpisce la colonna vertebrale, si erodono le vertebre. Il soggetto rischia di rimanere paralizzato da una vertebra in giù, questa malattia si chiama Morbo di Pott.

*(Il professore descrive il caso di un ragazzo operato alla colonna vertebrale per sospetto tumore quando in realtà aveva il Morbo di Pott Ndr)*

Ci sono forme di tubercolosi che colpiscono le ossa, l'intestino, l'apparato genitale (causa sterilità, abbastanza frequente), il cuore (causa pericardite, si forma una corazza che comprime il cuore causando scompenso cardiaco). A volte cervello, poche volte la mammella.

---

## Lezione di Malattie infettive del 9/10/2013 (1)

---

### LEZIONE DI MALATTIE INFETTIVE DEL 09/10/13

Sbobinatore: Valentina Siviero

Revisore: Annalisa Franchini

### INFEZIONI OSPEDALIERE (Prof Concia)

[la lezione è particolare, il professore ha deciso di raccontare delle esperienze personali che probabilmente saranno inutili ai fini dell'esame, ho deciso di trascriverle per completezza e correttezza nei confronti di chi non ha seguito la lezione, buona lettura ndr]

Io sono qua a Borgo Roma ho un reparto con 22 posti letto, tutte le camere sono una stanza singola e sono anche a pressione negativa, cioè l'aria non esce dalla stanza, il che ha un significato protettivo, se ho una tubercolosi e i batteri si distribuiscono per il corridoio le infermiere e i medici dovrebbero tenere la mascherina protettiva tutto il tempo. Invece se l'aria non esce dalla stanza basta entrare nella stanza con la protezione.

Quindi 22 posti letto divisi in due parti, da una parte l'AIDS e tante altre cose e dall'altra tubercolosi e altro. La tubercolosi rappresenta almeno un terzo dei ricoveri, poi c'è l'AIDS. L'AIDS oggi è rappresentato essenzialmente dalle persone che non si curano, magari arrivano a 60 anni già con l'AIDS e non hanno mai fatto un test (c'è differenza tra individuo HIV positivo e AIDS conclamata ndr.); oppure c'è una quota di malati che per una serie di motivi non si curano, oppure prendono i farmaci quando

vogliono. Abbiamo una donna sui 50 anni ricoverata che prende i farmaci per un mese e poi smette per sei mesi, adesso è ricoverata con una grave forma polmonare. Poi ci sono le sepsi, le meningiti, alcune epatiti acute e altro.

Ho anche un nucleo di medici a Borgo Trento che devono fare le consulenze in tutti i reparti, perché l'infettivologo ha due compiti, consulente in tutti i reparti sulle terapie antiinfettive, ad esempio se c'è una setticemia in rianimazione non posso ricoverare da me il malato perché deve stare in rianimazione, però è compito mio andarlo a vedere e sistemare insieme ai colleghi la terapia antibiotica e antimicotica.

Tengo anche un corso elettivo di terapia antibiotica delle malattie infettive, quando uscite non capirete più nulla di terapia antibiotica e imparerete sulla pelle dei vostri malati.

Dal 2001 ho una convenzione con un ospedale in Africa (Burundi) dove mando gli specializzandi del quinto anno per sei mesi.

## INFEZIONI OSPEDALIERE

Vi leggo una lettera per cominciare che mi ha scritto un avvocato dieci giorni fa e mi chiede se posso fare il consulente, chiederò il vostro parere.

“Stimato professor Concia la paziente è una donna di 60 anni, una donna giovane ancora, il 4 marzo del 2009 va al pronto soccorso di un ospedale, non diciamo quale, perché aveva delle perdite vaginali. Fanno un esame con lo speculum ed evidenziano perdita di liquido dai genitali esterni e allora programmano per il giorno successivo un'isteroscopia con curettage, cioè devo andare a vedere e fare un prelievo. Il 5 marzo la paziente viene sottoposta a questa isteroscopia con curettage, tutto va bene. Il 6 marzo viene dimessa senza alcuna terapia come peraltro logico. Il 7 e l'8 la paziente ha attacchi di febbre fino a 40, che tiene a bada lei con tachipirina, il 9 la storia persiste e il medico di base la manda al pronto soccorso scrivendo: astenia marcata, febbre fino a 40 in un recente intervento di revisione della cavità uterina. La paziente entra in pronto soccorso a metà pomeriggio e vengono eseguiti degli esami che dimostrano che la creatinina e l'azotemia sono alte quindi ha qualche problema renale; le transaminasi sono alte e anche l'epatico, per alta indice di flogosi, leucocitosi neutrofila indice di infezione, iperglicemica quindi forse è diabetica quindi fattore aggravante. Tutti segnali di un quadro settico, la paziente viene dimessa. Il 10 la paziente sta sempre peggio, a questo punto arriva in ambulanza, viene ricoverata in rianimazione, fa tre prelievi del sangue per sospetto shock settico, muore alle 14.”

DOMANDA del professore: Voi che considerazioni fate su questo caso, qualcuno ha sbagliato secondo voi? Si poteva evitare questa morte?

STUDENTE: Visto il quadro di flogosi al primo esame si poteva prendere qualche provvedimento

PROF: Quindi secondo lei non ha sbagliato chi ha fatto l'esame (isteroscopia ndr) ma ha sbagliato il pronto soccorso. Secondo voi questa è un'infezione ospedaliera contratta in ospedale?

La paziente ha fatto 3 emocolture positive per streptococco piogenes, streptococco emolitico di gruppo A. Lei (riferito allo studente ndr) mi sta dicendo che a suo avviso ha sbagliato il medico di pronto soccorso. La mia opinione è che quel medico del pronto soccorso è indifendibile, uno del pronto soccorso con un medico di base che descrive talmente bene la situazione del post intervento e le analisi che danno segnali di infezione, come minimo un ricovero precauzionale era doveroso. Non c'è dubbio che questa donna potesse essere salvata, nello shock settico, evoluzione finale della sepsi, la precocità dell'intervento è fondamentale, non solo bisogna intervenire, ma qualche ora in più o in meno può salvare la vita.

Il problema più spinoso è se la sepsi è da collegare al curettage che ha fatto, il medico ginecologo è meno imputabile a mio avviso. Qualunque atto medico può portare a qualche trauma ma ci deve essere un nesso tra causa ed effetto, se la sala non era sterile o le mani non erano lavate allora la colpa è del ginecologo, ma probabilmente non era così.

Vi racconto un altro caso di cui io ero perito dell'ospedale e ho anche perso la causa, in quest'altro caso a mio avviso non c'era nessuna colpa.

“Donna di 45 anni con problemi all'esofago di antica data (deglutiva male, aveva difficoltà ad alimentarsi, ecc). Un chirurgo di Verona la opera per fare una plastica all'esofago, l'operazione va bene, ma non benissimo e la deve operare una seconda volta. Dopo 48 ore la donna presenta febbre, allora viene chiamato uno dei miei, che chiede tutti gli esami del caso e imposta una terapia antibiotica e dice . Lo chiamano dopo 2 giorni perché dall'emocultura è venuta fuori una candida albicans. Il mio torna e prescrive anfotericina B, a quei tempi il più potente anti candida. La malata sviluppa in tempi brevi una endoftalmite bilaterale da candida e diventa completamente cieca. Lei fa causa all'ospedale e dopo un lungo dibattito i giudici condannano l'ospedale di verona a risarcire 1,5 milioni di euro.”

Analizzando bene non c'erano errori, da parte di nessuno. Il medico l'ha operata e soprattutto a livello di apparato gastrointestinale si possono avere complicanze da Candida, il mio medico la vede e imposta l'antibiotico, la rivede e imposta una terapia per il fungo, dove è l'errore? Il giudice si è fatto prendere dalla pietas sulla signora malmessa e cieca, un conto è la colpa e un conto è il risultato.

Nel caso precedente (donna che ha subito isteroscopia ndr) io accetterò di fare il perito, vado contro un collega, ma non bisogna fare corporativismo, sono sempre pronto a difendere un collega quando non ha sbagliato, ma non è giusto nascondere la verità.

Le cosiddette infezioni ospedaliere sono frutto di tecnologia, ci sono più infezioni ospedaliere in un grande ospedale come quello di Verona che non in un piccolo ospedale. Una delle cause di morte di un trapiantato di cuore è sepsi, ma se non lo trapiantate muore per cause cardiache.

Ve ne racconto un'altra, questo è uno che mi ha denunciato, ma me ne frego.

“Questo è un giovane moldavo di 23 anni, extracomunitario clandestino, aveva un motorino e passava sempre nel viale del vicino di casa. Il vicino una sera gli mette una barriera di filo spinato ed è la fine del mondo, si strappa i testicoli, si eviscera. Io ho visto il filmato dell'intervento ed era un film dell'orrore, questo povero chirurgo entrava a mani nude nelle cavità sanguinolente per bloccare l'arteria, però riesce a tamponare la situazione. Ovviamente quando si opera di urgenza il rischio di infezione è molto più alta. Per farla breve questo sviluppa un'osteomielite al femore (in seguito alla frattura del femore dovuta all'incidente ndr) da germi multiresistenti; tentiamo di trattarlo, la storia dura qualche mese, l'infezione non viene dominata e sta risalendo al bacino. Il femore è una cavità ascessuale di 30 cm e in più sta aggredendo il bacino. Dopo averci pensato a lungo ho chiesto di togliergli la gamba, di disarticolargli, togliendo il focolaio settico che poteva essere in una grave sepsi non più gestibile. Allora abbiamo parlato con il paziente, parlato con lo psicologo, con il mediatore culturale. Lui alla fine ha dato l'assenso e alla fine è guarito.”

Risultato finale dopo alcuni mesi mi ha denunciato perché gli ho tolto la gamba, questo per dirvi che il malato è molto più reattivo di un tempo.

Voi prendete ogni decisione giusta o sbagliata però scrivete perché l'avete presa, io ricordo sempre una cartella che mi fece vedere un mio amico medico legale in cui c'era scritto: “signor tal dei tali un giorno va bene, va bene, va bene, va bene, il giorno dopo deceduto” come si può difendere uno che scrive che va bene e il giorno dopo muore? Se voi motivate le vostre decisioni è difficile che il giudice possa attaccarvi.

DOMANDA di uno studente: Nel caso della signora, quando un paziente arriva in ospedale e poi prende un'infezione ospedaliera dove sta la responsabilità del paziente? E quella del medico?

RISPOSTA: Il medico che l'ha operata non mi risulta che abbia fatto un errore grave, qualunque atto medico può essere in un'infezione, il problema è stato in pronto soccorso dove è stato commesso un errore evidente. C'è stato un ritardo di diagnosi, non riesco a dare una spiegazione razionale, se ho tutti i posti letto pieni la mando in un altro ospedale, questo l'ha mandata a casa con un antiinfiammatorio, voglio vedere il medico che lo difende.

DOMANDA di uno studente: cosa succederebbe al medico se venisse incolpato?

RISPOSTA: questa è una causa civile, il penale non esiste più e probabilmente è l'ospedale che paga.

(parla di un paziente operato per colecistite, il chirurgo si accorge della presenza di un tumore e lo asporta nello stesso intervento. Il chirurgo in seguito viene denunciato dal paziente stesso per l'asportazione del tumore perché il paziente “doveva essere avvisato” e il chirurgo viene condannato a qualche anno di carcere. Questo per dire che le cause penali è meglio che non vengano più eseguite. ndr)

DOMANDA di uno studente: considerando che la signora ha subito un intervento invasivo, non è stata fatta profilassi antibiotica?

RISPOSTA: La profilassi antibiotica non è da fare sempre, da questo punto di vista mi sento di non dare nessuna colpa, ci sono alcuni interventi in cui non è prevista, servono solo una serie di presidi sterili.

Vi posso raccontare un altro caso in cui ero perito del tribunale.

“Questo è un giovane di 14 anni alla sera ha 40 di febbre, di notte peggiora e comincia a vomitare non cose alimentari (ma un vomito di tipo neurologico, strano ndr), la febbre persiste, di notte chiamano la guardia medica che non va (a casa del paziente ndr) e la situazione evolve, la mattina continua la febbre e il vomito, ha delle chiazze nere sul corpo, la guardia medica non va di nuovo e alla fine verso le 13 i parenti richiamano una terza volta, il medico arriva e consiglia il ricovero. Alle 16 il paziente muore per una sepsi dopo meningite meningococcica.”

Non si può non andare a vedere un malato con 40 di febbre, ho difeso il terzo medico che è andato anche se non ha capito che era una meningite, ma gli altri due sono indifendibili.

(comincia la lezione vera e propria, le slide sono della lezione “le infezioni ospedaliere” e verranno consegnate alla fine del corso ndr)

Definizione secondo il CDC (center for disease control): infezione acquisita in ospedale non presente, né in incubazione, al ricovero. Includendo le infezioni successive per tempo di incubazione al ricovero, una volta prima del 1989 uno veniva in ospedale, faceva un'infusione, dopo 4 mesi diventava giallo e si era preso un'epatite cronica (da HCV ndr).

Definizione OMS (ordine mondiale della sanità) più completa: malattia dovuta a microorganismi, virus, batteri, parassiti, diagnosticabile sul piano clinico o microbiologico che colpisce sia il malato per il fatto della sua ammissione in ospedale o per le cure che ha ricevuto. Esempio: uno che fa cortisone ad alte dosi per dermatite può sviluppare un herpes generalizzato, è classificata come una tipica infezione ospedaliera. Inoltre sia per le cure che ha ricevuto in ambito ospedaliero che ambulatoriale, ad esempio una cistite dopo una cistoscopia. Anche il personale ospedaliero è soggetto a queste infezioni. Adesso al posto di infezioni ospedaliere si chiamano *health care associated infections*.

Dobbiamo occuparci di queste infezioni per un motivo etico (entri per una banalità ed esci con una grave infezione), un motivo economico (io ricordo un imputante avvocato di Verona operato per protesi d'anca, aveva 73 anni e quando andava a sciare aveva performance non buone, ci mise sei mesi a curarsi e tutto ciò può avere dei costi devastanti). Non tutte ma una quota di queste infezioni è prevenibile, se operassimo molto presto potremmo prevenirne un terzo. Il monito che vi do è lavatevi le mani: la gran parte di queste infezioni è portata dalle mani, dovuta alla mancanza di lavaggio delle mani o mancanza di disinfezione dei presidi come stetofonendoscopio o sfigmomanometro (bisogna porre attenzione alle infezioni cutanee nell'utilizzo di questi oggetti).

Poi i giornali ci marciano sopra: (legge le testate giornalistiche ndr)

- la malasanià uccide 90 italiani al giorno
- allarme sugli errori medici
- i medici ne fanno fuori 35mila all'anno

Una infezione ospedaliera si traduce in un ricovero più lungo, un malato a cui togliendo una gamba rimane sei mesi ricoverato, immaginate tra rianimazione e reparto quanto è costato, costi legali, costi indiretti ecc.

La maggior parte delle infezioni non sono gravi, la maggioranza **sono infezioni delle vie urinarie** legate all'uso del catetere, messo male, gestito male, lasciato troppo a lungo.

(il prof fa l'ennesima digressione sulla sua vicina di casa per spiegare come anche l'uso dei pannoloni negli anziani in ospedale possa essere un modo per creare nuove infezioni che possono poi diffondersi visto che la pelle non respira, ci sono macerazioni ecc. ndr)

Come soluzione mettiamo meno cateteri possibili e se li mettiamo gestiamoli bene tenendoli per il minor tempo possibile. Poi ci sono le infezioni di basse vie respiratorie, talora non sono prevenibili visto che un malato che va in rianimazione deve essere ventilato ma facendo ciò aprimo una breccia tra esterno e interno. Le infezioni della ferita chirurgica, il chirurgo taglia, se la gestione non è ottimale la ferita si infetta, e ci sono mille modi per prevenire. Uno di questi riguarda gli uomini pelosi, se voi li depilate alla sera prima potete fare delle microabrasioni che possono infettarsi, se lo fate al mattino non fa a tempo a colonizzarsi, infettarsi la ferita e avete risolto il problema.

Ci sono delle norme scritte riguardo la profilassi chirurgica (profilassi chirurgica = somministro un antibiotico prima dell'operazione per fare in modo che al momento dell'incisione ci sia l'antibiotico necessario in circolo per prevenire l'eventuale diffusione batterica)

DOMANDA del prof: Quante sono secondo voi in un ospedale come questo le infezioni ospedaliere??

7 % dei pazienti in un grande ospedale dove si fa un po' di tutto, da trapianti a protesi, è nella media internazionale, non è poco perché tante infezioni non sono innoche, talora letali. Il malato questo non lo sa, entra in ospedale per un'operazione da niente ed esce con un'infezione, un'educazione sanitaria basterebbe, pur con tutte le precauzioni qualcosa può succedere.

Slide sull'incidenza delle infezioni ospedaliere, sempre circa 7-8% in USA ed EU

Ogni anno sono più o meno 500 000, su 8 milioni di ricoveri all'anno in Italia, prevenibili un terzo.

40 % delle urinarie prevenibili con una buona gestione del catetere, anche un 30% delle infezioni post operatorie in chirurgia sono prevenibili. Le polmoniti e le sepsi invece sono meno prevenibili.

La degenza di minimo 4 giorni (in realtà è molto di più), 2 000 000 di giorni di degenza in più in totale con un costo di 600 euro per ognuna. Costano non poco, bisogna impegnare molti più quattrini per eliminarle.

Questo è uno studio in tutte le terapie intensive del veneto, la media delle infezioni in terapia intensiva è del 30% (cateterizzati, intubati, politraumatizzati, pazienti ad alto rischio non perché i rianimatori non siano bravi ma per la tipologia del malato).

**Cause**

- **Antibiotico terapia**, uno studio sui 15 più grandi ospedali italiani ha dimostrato che il 45% dei malati ricoverati prende un antibiotico, c'è un eccesso di uso di antibiotico. Ricordatevi che voi siete destinati a vivere e lavorare in un'epoca post antibiotica, le aziende farmaceutiche vanno dove si guadagna di più, se uno ha il colesterolo alto viene messo con le statine e le prende per 40 anni, un antibiotico viene somministrato per 15 giorni. L'azienda va dove c'è un guadagno maggiore o su prodotti di nicchia. Nel mio reparto per tutto tranne l'AIDS spendo 450 000 euro all'anno, ne spendo 7 milioni per curare i malati AIDS, e il malato AIDS al giorno d'oggi non muore quasi più, probabilmente può vivere 30-40 anni. I batteri stanno diventando resistenti e gli antibiotici nuovi non ci sono. L'antibiotico terapia intesa come eccesso di uso di antibiotici permette la proliferazione di batteri multiresistenti.
- Poi c'è l'aumento di ospedalizzati suscettibili a infezioni, pensate a quanti ultra 80-90enni ci sono oggi in ospedale, man mano che l'età avanza c'è un fisiologico decadere dell'immunità.
- Oppure un malato che ha una leucemia o un tumore è curato ma è pur sempre un immunocompromesso, quindi è più suscettibile.
- Poi c'è un aumento di tecniche invasive, cateterismi, cistoscopie, broncoscopie;
- si usano sempre di più terapie immunosoppressive (steroidi ecc), creiamo in parte un immunodepresso.
- Incremento di numero di persone che assistono il malato, un ospedale universitario ha più infezioni di uno non universitario perché i medici sono gli stessi ma ci sono gli specializzandi, gli studenti, si crea un vortice maggiore
- Maggiore mobilità del pazienti all'interno dell'ospedale, in una sala per radiografie al torace ci sono 30-40 persone che aspettano e tossiscono, bisognerebbe studiare un percorso senza tempi morti o tempi di attesa.
- Adesso voi avete le siringhe sterili, ai miei tempi c'erano le siringhe di vetro e venivano sterilizzate ogni volta. Per esempio l'epatite c colpisce due categorie: il paziente giovane tossicodipendente, il paziente anziano che si è infettato con le trasfusioni o con queste siringhe multiuso che magari spesso erano mal sterilizzate.
- Presenza di personale sanitario non adeguatamente educato: molti servizi vengono appaltati dall'esterno, le pulizie non vengono fatte dalle infermiere quindi non da personale adeguatamente educato.
- Inadeguatezza delle strutture architettoniche e dei servizi igienici, ad esempio quando visitate un paziente avete la mano contaminata, andate al rubinetto lo aprite, lavate le mani, lo chiudete e siete al punto di partenza. Bisognerebbe prender spunto dagli autogrill in cui si usano i pedali non i rubinetti. Si dice che un buon infermiere dovrebbe lavarsi le mani 40 volte al giorno. Le boccette di scrub alcolici sono una buona opzione, ve ne spruzzate alcune gocce sulle mani ed è l'equivalente del lavaggio delle mani.

DOMANDA di uno studente: usando troppo il disinfettante non possono crearsi delle resistenze?

RISPOSTA: il problema del disinfettante esiste ma è molto meno grave di quello degli antibiotici, bisognerebbe cambiare la soluzione alcolica ogni tanto.

Quando voi andrete in giro nei reparti vedrete tante cose che non quadrano.

Qualche volta si esagera, quanti cateterismi sono realmente utili? Alcune di queste cause si possono modificare (il profe prosegue ricommentando la slide riferita alle cause di infezioni ospedaliere ndr) si potrebbero diminuire le procedure invasive e la mobilità, è più difficile cambiare il numero di persone in quanto un ospedale universitario non può fare a meno degli specializzandi.

Il 45% dei pazienti ricevono una terapia antibiotica, non è immaginabile una situazione del genere anche perché in Francia e in Svizzera la stessa indagine evidenzia l'uso degli antibiotici nel 25% dei pazienti circa. L'antibiotico viene somministrato per l'infezione di comunità, per l'infezione ospedaliera, la gran parte per la terapia empirica: tu hai la febbre, non so cosa hai realmente però ti do l'antibiotico, oppure c'è una terapia di copertura o profilassi che a volte ha un razionale preciso altre volte no.

Dopo qualche anno la situazione è peggiorata, il Veneto è al 40 %, Toscana 51%, c'è una certa variabilità, però in Svizzera 24% e Francia 25%. Si può distinguere anche per patologia: dei malati infettivi prendono antibiotici il 100%, ma un nefropatico 80% (possibile che abbiano tutti un'infezione i nefropatici?), respiratorio 50%, neurologici sempre 50%.



(il prof continua il discorso dicendo che tantissime di queste patologie non hanno origine infettiva e quindi i pazienti prendono antibiotici senza una reale necessità ndr)

Un'ulteriore indagine sui medici di medicina generale, (parla della slide con un grafico che esprime il numero di DDDD prescritte in Europa ndr) questa è una scala che esprime l'uso di farmaci o DDDD (dose definita giornaliera per mille abitanti per giorno) la Grecia è al primo posto (cioè è la nazione europea che fa un utilizzo maggiore dei farmaci), l'Italia è al quinto posto, l'Austria è al quindicesimo e così via, ci sono differenze enormi.

Le multiresistenze oltre allo spreco diventano sempre di più un problema, ad esempio un trapiantato di fegato di borgo trento ha sviluppato una sepsi da Klebsiella Pneumoniae multiresistente, la sepsi è guarita però il malato non stava benissimo allora ha eseguito una TAC: aveva tre ascessi al fegato trapiantato e quella Klebsiella era diventata resistente a tutto. Le possibilità a questo punto sono tre: lasciarlo morire in santa pace, rifare il trapianto che è una follia, ritentare una terapia della disperazione che per fortuna in questo caso ha funzionato.

Negli ultimi mesi abbiamo già isolato 20 batteri TOTALMENTE resistenti.

C'è un'ulteriore tabella in cui sono evidenziati gli antibiotici commercializzati negli ultimi decenni, nel decennio '80-'90 sono circa una quarantina, nel decennio successivo solo 7, c'è un'inversione di tendenza, le aziende farmaceutiche hanno smesso di fare ricerca in questo campo. Le aziende farmaceutiche vanno in oncologia, vaccini, antidiabetici, antireumatici, le aziende vanno dove c'è meno rischio, un farmaco per un tumore ti allunga la vita per qualche mese e se il malato muore per un effetto collaterale nessuno ti fa causa visto che il tumore è in fase terminale, per gli antibiotici la storia è diversa, non è accettabile la morte per l'uso di antibiotici.

Quindi è arrivata l'epoca delle infezioni non trattabili.

Slide

Questa è l'epidemia che colpì gli ospedali di Borgo Roma e Borgo Trento che comprende klebsielle multiresistenti, alla fine del 2011 ci furono circa 200 pazienti isolati, non erano tutte infezioni molti erano malati colonizzati. Poi ci sono problemi non da poco, ad esempio ne ho visto uno politraumatizzato, ha avuto una sepsi da pseudomonas e lo abbiamo guarito, però restava colonizzato da questa Klebsiella multiresistente, non lo voleva la struttura di lungodegenza non perché il malato corresse qualche rischio di infezione, ma perché poteva infettare gli altri malati. Anche i parenti non volevano più il nonno, chi vuole il nonno che infetta il nipotino? A quel punto bisogna spiegare ai parenti che il colonizzato è una cosa e l'infetto è un'altra.

Oggi giocano un ruolo non da poco anche l'età, le malattie di base, le lesioni ecc, spesso i malati li creiamo noi ma in buona fede, se uno viene trapiantato di cuore deve essere immunosoppresso se no rigetta, ma se è immunosoppresso rischia di più le infezioni, non è colpa di nessuno in questo caso.

Anche i tempi di ricovero sono da accorciare il più possibile, in un ricovero di 15 giorni il paziente viene colonizzato sicuramente, quindi se devo togliere la colecisti non devo ricoverarti una settimana prima per farti le analisi, quando arriva il paziente le porta con se e viene operato in giornata. Meno teniamo i malati in ospedale meno c'è il rischio che si colonizzino prima e si infettino poi.

Anche l'eccesso di visitatori, che tante volte per eccesso di affettività arrivano con l'influenza e tossiscono in faccia al malato, bisognerebbe limitarne il numero.

### **Agenti eziologici**

- Batteri dell'ospedale: pseudomonas aeruginosa, klebsiella pneumoniae, staphilococcus aureus MRSA, proteus.
- Virus: HBV, HCV, HDV, HIV. Esempio: quattro anni fa a Firenze una donna morì e il marito dette il consenso per il trapianto, la biologa fece il test per AIDS segnandolo negativo in realtà si sbagliò poiché era positivo e furono trapiantati 4 organi di un malato di AIDS, tutti i riceventi si sono infettati. Oggi sono vivi e sono in cura, la donna che sbagliò fu messa terapia psicologica a lungo per il dramma, lo stato italiano pagò due milioni per ogni soggetto infettato.
- Funghi e parassiti.

### **La prevenzione**

Bisogna che ogni ospedale abbia dei protocolli d'azione su come gestire i presidi: catetere venoso centrale, catetere urinario, gestione del paziente ventilato in rianimazione, prevenzione delle infezioni della ferita.

Almeno un terzo delle infezioni è prevenibile, bisogna sorvegliare, per esempio sapendo dove avvengono il maggior numero di infezioni si può intervenire cercando di ridurle.

In ogni ospedale c'è il comitato di lotta contro le infezioni ospedaliere (CIO) che prende queste decisioni, servono un igienista, un microbiologo, un infettivologo, il direttore sanitario, ecc.

I protocolli in Italia in un'indagine non molto recente, i protocolli della pulizia ci sono, il catetere venoso centrale è una delle porte di ingresso più grandi e solo il 25% degli ospedali hanno dei protocolli di gestione, nelle infezioni da ferita solo meno del 30 % ha un protocollo scritto.

I maggiori problemi sono il contatto, se avete un malato infetto o colonizzato portate dei batteri da un malato all'altro, oppure l'operatore sanitario è infetto e trasmette l'infezione con le mani, infatti il problema del contatto è prevenibile in larga misura con il lavaggio delle mani, o con l'uso adeguato dei guanti.

Poi c'è una trasmissione per via aerea da tubercolosi, morbillo o varicella che, a lunga distanza o breve distanza, in questo caso ci vuole un isolamento respiratorio, se ho un malato con una polmonite non posso metterlo insieme agli altri.

Esempio clamoroso (immagine di una sala ndr): sala endoscopica, per colonscopie. È arrivato un paziente che aveva il clostridium difficile, uno degli agenti frequenti in ospedale per la diarrea da antibiotici. I colleghi hanno fatto l'endoscopia, poi hanno fatto un tampone in diverse zone della stanza per vedere se si trovava il clostridio e le x verdi sono punti dove lo hanno trovato (su tutti gli strumenti, monitor, apparecchi vari ndr), il malato ha disseminato il batterio dappertutto e il malato non arriva a defecare sul televisore, sono stati gli operatori che hanno toccato il malato e hanno sistemato il televisore per vedere meglio. Se la sala endoscopica non viene adeguatamente gestita, il paziente successivo prende il clostridium.

ARTICOLO: Persistenza dei batteri clinicamente rilevanti su superfici inanimate. Su una superficie come questo banco una klebsiella può persistere da 2 ore a 30 mesi, il micobacterium tuberculosis da un giorno a 4 mesi, pseudomonas da 6 ore a 16 mesi. Se non gestiamo bene l'ambiente l'ospedale si satura in tempi brevi di batteri patogeni o multiresistenti.

Dobbiamo rispettare le norme universali, io che ho sempre lavorato a malattie infettive sono un privilegiato perché so bene se ho davanti una meningite, una tubercolosi o un AIDS, in medicina interna invece non pensate alla potenzialità infettiva del malato. Qualunque buon medico dovrebbe sempre rispettare le precauzioni standard:

- igiene delle mani (es; sotto ad un anello non si può detergere)
- uso di guanti mascherine camici (da allacciare)
- collocazione adeguata del malato
- presidi: scrub alcolico
- pulizia ambiente
- gestione adeguata biancheria

Il vero grande problema rimane il lavaggio delle mani. È la misura più efficace per ridurre le infezioni associate alle cure sanitarie, numerosi studi hanno dimostrato che mediamente meno del 40% degli operatori esegue l'igiene delle mani e soprattutto sono meno i medici degli infermieri a lavarsi.

---

## Lezione di Malattie infettive del 16/10/2013 (1)

---

Malattie infettive 16 ottobre 2013  
Sbobinatore Alessandra Sartori  
Revisore Giulia Faccin

### AIDS

#### CASO CLINICO:

Uomo di 35 anni fumatore ed ex tossico dipendente.

Arriva al pronto soccorso con febbre, astenia, dispnea a riposo e ha tosse secca.

Ha subito un politrauma qualche tempo prima.

Condizioni non buone: ha una dermatite seborroica al volto e una patina biancastra sulla lingua, quindi ha una candidosi orale e linfonodi ingrossati in varie zone.

PAO normale, tachicardico, satura non bene.

I globuli bianchi sono bassi e questo già può insospettire; le piastrine sono un po' basse.

LDH (lattato deidrogenasi) bassa.

Ha un torace con coinvolgimento bilaterale dell'interstizio (chi ha una polmonite normalmente ha un coinvolgimento monolaterale).

Davanti a un quadro simile pensare all'aids infatti è così, ha una polmonite da Pneumocistis (una volta pensavamo fosse parassita invece è un fungo).

Riflessioni: il paziente è arrivato a 35 anni e non ha mai fatto un esame in vita sua. Ci capita spesso. Questi pazienti non solo scoprono di essere sieropositivi ma anche di avere l'aids, e hanno perso anni di terapie.

Tutti dovrebbero fare il test per mettere una pietra sul passato ma spesso questo non succede soprattutto se il passato è un po' burrascoso.

È intuitivo un paziente che ha 120 CD4+mmc ha avuto depauperamento della sua immunità (normalmente sono circa 1000) quindi vedete che il polmone è compromesso ha una polmonite bilaterale, è chiaro che ha la Pneumocistis anche se bisogna fare gli esami.

**COS'E' L'AIDS?** È una **sindrome** (non è una malattia) dovuta a due virus HIV 1 e HIV2 che danno uno sconquasso spaventoso a livello immunitario che dopo anni porta all'aids.

Quindi sieropositivo è una cosa, malato è un'altra. Dal momento dell'infezione alla malattia possono passare anni, in media 10. Il virus continua a lavorare, anche se si vede poco. Nei comuni esami del sangue i globuli bianchi sono normali, ma poi si arriva ad un punto in cui l'immunità non funziona più, per cui si sviluppano polmoniti, meningiti e tutta una serie di malattie inclusi tumori.

Oggi l'aids sta diventando una malattia oncologica.

Ci sono due virus HIV (VIRUS DELL'IMMUNODEFICIENTA ACQUISITA): uno nell'Africa occidentale, l'altro diffuso nel mondo intero. Fu scoperto nel 1982 (ma sicuramente è nato prima). nel 1959 da un paziente che era stato in Africa (quando un paziente ha una malattia che non si conosce sarebbe buona norma mettere da parte del siero.)

In Africa erano state segnalate delle strane morti definite *slime disease*, malattie da dimagrimento.

*[Storia: Per un po' di tempo c'è stata molta confusione. A San Francisco c'è un quartiere che si chiama ?? dove vivono e si riuniscono gli omosessuali (circa 70000). Lì alcuni giovani ventenni morivano per Pneumocistis (primi casi). Poi la storia va in questa direzione: all'istituto Pasteur lavorava un virologo (Montanier) che isolò dal linfonodo di un paziente il virus, ma né lui né la sua assistente capirono di cosa si potesse trattare (lui ha vinto il Nobel). Il siero viene poi mandato a Robert Gallo, virologo americano, che decide di rubare il virus dell'aids (lo mantiene nascosto per alcuni mesi e poi finge di scoprirlo). L'altro però aveva tenuto del siero e ne rivendicava la scoperta. Quindi inizia uno contenzioso apparentemente scientifico ma con alle spalle anche un interesse economico. Alla fine si accordano Reagan e Mitterand e dividono a metà i guadagni.]*

*[Il prof fa un discorso critico sul vincitore del nobel dicendo che aveva fatto delle colture che si erano infettate con micoplasma e quindi propose come cura una terapia contro il batterio che doveva essere considerato cofattore dell'aids.]*

#### **QUANDO E' NATO IL VIRUS?**

Parente stretto del virus della scimmia, passato all'uomo per un salto di specie; (gran parte delle malattie infettive nascono così).

Quando i virus incontrano un nuovo organismo hanno un'aggressività molto elevata; se non intervenissimo si svilupperebbe una razza selezionata umana. Si pensa sia passato all'uomo nel 1930 in Africa. Allora l'Africa era un luogo rurale, poi vi furono guerre, carestie e urbanizzazione, che favorirono la diffusione del virus. Si riconosce il primo sieropositivo nel 1959, e nel 1982 nasce la definizione SIDA (Sindrome da Immunodeficienza Acquisita).

C'è poi un'ipotesi mai confermata che sostiene che si diffuse tramite la vaccinazione polio per via orale (1958): il vaccino era prodotto su colture di rene di scimmie, che se affette possono aver contaminato il vaccino poi somministrato ai bambini; altri invece parlarono di guerra batteriologica.

Il virus della scimmia è molto simile (SIV).

*Il prof dice che non dirà molto sul virus perchè ci interessa fino a un certo punto*

Esistono diversi virus simili a quello umano (dei felini, dei bovini e altri) ma questi non si trasmettono all'uomo. Ad oggi la trasmissione è interumana.

I virus sono 2:

HIV1 nel mondo intero

HIV2 confinato in Guinea-Bissau e Burkina Faso, meno aggressivo.

#### **Tab 28.1** caratteristiche replicative : **perché non si fa un vaccino e non si riesce a curare l'aids?**

Riga1: nuove particelle prodotte ogni giorno:  $10^9$ - $10^{10}$  il sistema immunitario inizialmente riesce a combatterlo ma poi arriva ad un punto in cui la quantità è eccessiva

Riga2: ogni cellula produce al giorno  $10^2$  particelle virali

Riga3: tasso di errore della trascrittasi inversa  $10^{-5}$  per nucleotide

Riga4: mutazioni nel genoma al giorno  $10^4$ - $10^5$  per nucleotide, che spiega perchè non si può creare un vaccino, *[discorso critico del prof su una studiosa che voleva proporre un vaccino contro HIV]. Ci vorranno ancora anni per poterlo sviluppare (discorso sulle aziende farmaceutiche che hanno un guadagno maggiore nel produrre farmaci rispetto allo sviluppo di un vaccino che farebbe sparire una malattia).*

Ogni giorno il virus cambia 10000 o 100000 volte e trovare un determinante antigenico comune o che non venga mutato è molto difficile (stessa cosa dell'influenza, noi dovremmo vaccinarci ogni anno con dei virus diversi perchè ogni anno cambiano).

Il virus ha vari sottotipi, presenti in Africa, in Europa, negli USA, e in Estremo Oriente.

*(slide)* **REPLICAZIONE:** il virus arriva, deve attaccarsi alla cellula, entrare e prendere possesso della cellula; può obbligare la cellula a diventare una macchina metabolica oppure può rimanere dormiente per anni. Il problema principale ad oggi è che non siamo in grado di eliminare il virus che si è integrato. Dovremmo avere un'arma che obbliga il virus ad uscire dalla cellula, che rappresenta un reservoir che non permette di eradicare completamente le infezioni.

*Slide con replicazione utile per capire la dinamica metabolica del virus:* vediamo che se usiamo un solo farmaco il virus in un attimo diviene resistente. Oggi si usano tre farmaci che agiscono su fasi metaboliche diverse. Il virus si attacca sui recettori dei CD4+, inietta RNA, che diviene DNA grazie alla trascrittasi inversa (molti farmaci agiscono qui); il DNA poi si integra nel DNA

cellulare grazie ad una integrasi e rimane dormiente oppure obbliga la cellula a produrre nuove particelle virali; la produzione di proteine virali avviene grazie a delle proteasi (molti farmaci sono inibitori di proteasi). Le particelle neo prodotte escono quindi dalla cellula.

Le cure iniziano nel 1987. L'AZT origina come farmaco antitumorale che tuttavia non funzionava. Tuttavia l'AZT sembrava funzionare molto bene contro il virus. Venne fatta una sperimentazione clinica e si vede che il farmaco funziona estremamente bene; in totale buona fede si sospese precocemente la sperimentazione per passare subito all'utilizzo nella clinica. Dopo qualche mese i malati iniziavano però a stare di nuovo male. Poi furono scoperti altri farmaci e si arriva a somministrarne tre in contemporanea, in modo da colpire fasi diverse del ciclo metabolico e impedire lo sviluppo di resistenza (anche la tbc è trattata con 4 farmaci, il più potente dei quali è la Rinfampicina, così che il micobatterio non riesce a sviluppare resistenza.) Vedete che il virus ha un'enorme variabilità genetica e fenotipica e ciò dimostra la difficoltà a preparare vaccini (*racconta il caso di una coppia in cui l'uomo aveva infettato la moglie: dopo tre o 4 anni dall'infezione viene fatto un prelievo a entrambi per tipizzare il virus ma questo era talmente cambiato che non si è potuta dimostrare la reale trasmissione*).

Per dimostrare una trasmissione serve una omologia del virus almeno del 90%.

Il virus isolato da malati diversi ha una variabilità che può arrivare fino al 20-40%, ma il virus isolato dallo stesso paziente in momenti diversi può avere una variabilità del 10%, è un virus quindi in continua evoluzione.

(slide) **DOV'E' IL VIRUS?** Nel **sangue**, nello **sperma** e nelle **secrezioni vaginali** (in quantità maggiori nello sperma rispetto alle secrezioni vaginali). Ad oggi è una malattia a trasmissione sessuale.

Liquidi potenzialmente infettanti: liquor, liquido sinoviale, liquido pleurico, liquido amniotico (questi non ci interessano nelle normali convivenze), e latte materno (non tutte le donne sieropositive infettano il bambino, ma se lo allattano questo potrebbe accadere, per cui da noi è precluso l'allattamento al seno da parte di donne sieropositive).

Materiali non infettanti: feci, sputo, sudore, lacrime, secrezioni nasali, urine, vomito, saliva, ovviamente se non mischiati a sangue.

Il virus non è così facilmente trasmissibile!

(Slide con grafico) **particelle per 1ml di materiale:**

18000 sangue

11000 sperma

7000 secrezioni vaginali

È più pericoloso quindi l'uomo infetto nei confronti di una donna rispetto alla donna infetta nei confronti dell'uomo perché nello sperma c'è una maggiore concentrazione del virus.

**TRASMISSIONE:**

- **sessuale**, eterosessuale ma soprattutto omosessuale, su 100 malati: 50 omosessuali puri, 30-40 bisessuali, una quota di donne infettate da partner bisessuali, mentre i maschi eterosessuali si contano sulla punta delle dita.

- **verticale**, la madre infetta può infettare il bambino, ma qui si possono fare delle profilassi (nell'istituto del prof 35-40 donne sieropositive, ma nessun bambino infetto perché è stata fatta profilassi)

- **parenterale**, lo scambio di siringa.

Slide con popolazione a rischio:

1- Maschi, omosessuali e bisessuali

2- Tossicodipendenti

3- Partner sessuali

4- Donne infette

5- ??? si stanno riducendo

La trasmissione sessuale può avvenire sia per via vaginale che anale, ma il rapporto anale ha un rischio 10 volte maggiore rispetto a un rapporto vaginale (a livello anale l'elasticità è molto minore e di conseguenza il rischio di lacerazioni è maggiore); per quanto riguarda le trasfusioni ad oggi sono molto controllate, ma si deve fare attenzione al periodo finestra: gli anticorpi compaiono nel sangue dopo tre mesi, quindi se 10 giorni dopo un rapporto a rischio si dona il sangue, si risulta negativi ma l'infezione può essere avvenuta)

Piscine, insetti (*forse in Africa..discorso confuso in cui dice che se davvero la trasmissione fosse dovuta agli insetti come le zanzare dovremmo trovare bambini sieropositivi con mamme sieronegative ma questo non avviene mai!*)

Fondamentale poi è la **carica infettante** e il **numero di particelle virali** con cui si viene a contatto.

Vedete poi come nel rapporto anale-genitale il rischio sia maggiore per il soggetto passivo (0.5-3%) rispetto al soggetto attivo; nel rapporto orale il rischio è molto basso a meno che non siano presenti lesioni in bocca.

Importanti sono le malattie sessuali pregresse: una donna con candida avrà sicuramente delle microulcerazioni a livello vulvovaginale e se questa ha un rapporto con un soggetto infetto si crea un canale facilitante dove il virus può penetrare.

Il **grado di infezione** dipende da molti fattori:

- In terapia la carica infettante è molto minore rispetto ad un a paziente non trattato

- Lo stadio dell'aids

- Il livello di immunodepressione

- La terapia antivirale

- Rapporti multipli non protetti

- La trasfusione (ma oggi sono controllate)

- Tossicomania (rischio non altissimo, una volta era maggiore per lo scambio di siringhe)

(Il prof si perde in divagazioni..)

La negazione dell'aids porta ad atteggiamenti antisociali.

Il rischio professionale per infermieri e medici è molto basso, vicino allo 0: 0.3% (maggiore invece per HCV del 2% e per HBV del 20%).

Il rischio di trasmissione materno fetale è variabile anche se tra madre e feto il sangue è comune: che su 100 donne affette in Africa la trasmissione è pari al 40% mentre in Europa del 20%, ma se si fa una terapia di profilassi la percentuale si abbassa al 2%. Tenete presente che tutti i bambini nascono sieropositivi per anticorpi materni, ma dopo alcuni mesi questi vengono persi se il bambino non è stato infettato. Quindi il rischio maggiore di infezione è soprattutto nel momento del parto, perché passando attraverso il canale del parto il bambino entra in contatto con le secrezioni vaginali. Ad oggi si preferisce il parto cesareo.

#### **Tab 119.1**

Rigal: trasfusione di sangue contaminato: una trasfusione di sangue di 250-300 ml di sangue infetto non porta tutti i pazienti a infettarsi. La nostra capacità di eliminare il virus è variabile.

Vedete poi come le percentuali per via tossicomane, sessuale anale, vaginale siano basse.

**RESISTENZA:** si può eliminare il virus in diversi modi:

- a 60° C viene eliminato (a temperatura ambiente vive un po' di più)
- l'etanolo
- la formaldeide
- l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>
- glutaraldeide
- ipoclorito

È un virus molto poco resistente al di fuori dell'organismo.

**PREVENZIONE:** astinenza, partner sessuale stabile, preservativo.

*Slide con grafico che dimostra come l'uso del preservativo porti a una progressiva diminuzione dell'infezione da HIV negli anni.*

#### **STORIA DELL'AIDS**

- 1- TRASMISSIONE
- 2- PRIMA INFEZIONE
- 3- SIEROCONVERSIONE
- 4- INFEZIONE CRONICA ASINTOMATICA
- 5- FASE SINTOMATICA
- 6- SIDA (CD4+ < 200/mm<sup>3</sup>)
- 7- STADIO AVANZATO ( CD4+ < 50/mm<sup>3</sup>)

La prima infezione è sempre poco sintomatica o asintomatica. La siero conversione avviene dopo due o tre mesi, quindi il test va fatto dopo un periodo ragionevole (si ricordi che il test è gratuito e anonimo; il medico però non può obbligare un paziente a fare il test, bisogna sempre chiedere il permesso al malato). La malattia si manifesta dopo 10 anni e senza cure porta a morte.

**È DIFFICILE TROVARE VIRUS CHE CI METTONO ANNI PER PORTARE ALLA MALATTIA: E' UN LENTIVIRUS**

Se non si fa il test specifico non si può diagnosticare. I primi test non avevano buona sensibilità e nemmeno buona specificità. Ad oggi invece la sensibilità e la specificità è quasi assoluta, si fanno due test di conferma e poi anche la PCR per il virus, per vedere non solo se presente ma anche la quantità.

**Effetti** su 3 aree:

- 1- Porta a una **diminuzione dei CD4+** (anche per apoptosi)
- 2- **Immuno-effetti da HIV**, sia sull'immunità umorale che cellulare. Le difese si depauperano e quindi si ha un aumento di infezioni da parte di organismi opportunisti che comportano gravi effetti su questi pazienti, fino alla morte (nei soggetti sani questi microrganismi non hanno effetti o comunque sono scarsi) es: *Rottococco del cavallo* (San Patrignano), induce lo sviluppo di polmonite in questi soggetti. L'infezione opportunista può arrivare dall'esterno ma anche dall'interno: *toxoplasma gondii* (20% di noi lo ha), trasmesso dai gatti, è un parassita che entra nell'organismo e si insedia nel cuore e nel cervello rimanendo silente, ma se si ha una diminuzione delle difese del sistema immunitario può portare allo sviluppo di ascessi cerebrali; lo stesso per il *CMV* (50% di noi è infetto) che in caso di immunocompromissione può portare a retiniti e quindi cecità, polmoniti e altro. Quindi molti di questi batteri, virus, funghi e parassiti possono già essere dentro di noi. *"Noi siamo sostanzialmente dei batteri che portano a spasso un po' di cellule eucariotiche"*

#### 3- **Progressione dall'infezione da HIV verso AIDS.**

Slide IMMUNE SISTEM DECLINE :

La storia della malattia è estremamente semplificata: Il virus entra e si moltiplica. I CD4+ all'inizio crollano ma l'organismo riesce a reagire e a tenere sotto controllo l'infezione; la quantità del virus scende drammaticamente, però c'è sempre. A poco a poco uccide i CD4+. Ad un certo punto i CD4+ sono troppo pochi (< =200; la terapia deve essere iniziata quando i CD4+ sono tra i 400-500), e non riescono a contenere l'infezione: il virus aumenta di numero e si sviluppa l'aids.

Le grandi malattie che connotano l'aids si sviluppano quando i CD4+ diventano inferiori a 200, quindi la terapia deve iniziare quando sono attorno a 400-500.

**Figura 4.1** Poi ci sono delle eccezioni:

- A- Questa è la storia che vi ho narrato, 10 anni di infezione e poi lo sviluppo della sindrome
- B- In altri si sviluppa molto più in fretta, 4-5 anni
- C- In questi pazienti invece (è l'inizio della selezione naturale) anche dopo 10-12 anni la sindrome non si sviluppa, hanno i CD4+ normali; si crea equilibrio tra macroorganismo e virus.

Noi siamo una razza selezionata da pandemie passate: TBC, peste..

Ci sono due categorie di persone:

- Quelle in cui il virus è entrato ed è sparito: questo è dimostrato perché c'è qualche marcatore nel siero. In questi soggetti si ha l'assenza del recettore adatto per permettere l'entrata del virus nella cellula;
- Quelli che convivono con il virus, dopo 10-12 anni hanno ancora il virus ma i CD4+ sono presenti. Questi pazienti quindi resteranno sieropositivi a vita senza sviluppare la sindrome.

**DOVE VA IL VIRUS?** Nei linfociti cd4+, macrofagi, cellule del sistema nervoso centrale, cellule della pelle megacariociti ..è una malattia sistemica

Vedete che la prima infezione nel 60-75% dei casi causa sintomi non specifici e quindi cefalea, dolore, astenia, sudorazione (tutti sintomi che si possono sviluppare più volte nel corso dell'anno) quindi la maggior parte delle persone non sa di essere affetta perché sono appunto sintomi aspecifici; è capitato che ci sia lo sviluppo della malattia acuta, ma questa è l'assoluta eccezione. Poi si ha la fase di latenza, gli anticorpi compaiono dopo 2-3 mesi, poi il virus colpisce non solo l'immunità cellulare ma tutta l'immunità, CD4+, CD8+, NK, linfociti B.

**CHE COS'È L'AIDS?** È un sieropositivo che va incontro a diverse malattie

- Candidosi nell'esofago o nei bronchi
- Carcinoma del collo dell'utero
- Coccidiomicosi, infezione parassitaria
- Criptosporidiosi
- CMV (occhio, polmoni)
- Istoplasmosi
- Endosporidiosi
- Sarcoma di Kaposi
- Linfomi
- Infezioni da micobatteri non tubercolari

Quindi va incontro a quelle che sono dette "**patologie che definiscono l'aids**", che sono infezioni di varia natura e tumori.

Spesso si possono avere due o tre malattie contemporaneamente (es: polmonite + cancro) che portano a morte se il paziente non viene curato.

**DIAGNOSI:** bisogna ricercare anticorpi con **ELISA**, che ha alta specificità e sensibilità, ma per non incorrere in falsi positivi si fa un test aggiuntivo, il **WESTERN BLOT**. Si fa reagire il siero del malato con una serie di proteine virali note, per vedere se avviene il riconoscimento che porta alla conferma. Quindi due test di ricerca degli anticorpi e un test di conferma.

Ci sono anche dei **test rapidi**. Il test rapido permette di dire in un paio di minuti se il paziente è siero positivo. Ha una alta specificità anche se non è preciso come l'altro. Oggi ci sono anche dei **test sulla saliva**. Sono dei test colorimetrici.

**I test quantitativi** sono utili per monitorare l'andamento della malattia. Se il test ha sensibilità di 50, vuol dire che il test rivela quantità di virus superiori a 50, non inferiori. Quindi non potrà dire che il virus non c'è ma che è minore di 50, il che significa anche 49.

Poi si può isolare il virus (*discorso su Bebbe Grillo, per alcuni aids non esiste, seguace della teoria di Duesberg, virologo americano che afferma che l'aids non è dovuta al virus ma alle cure che i medici fanno per curare questi pazienti*). Non si fa di routine.

**Progressione della malattia:**

- Se abbiamo molti CD4+ e poco virus si avrà una progressione lenta;
- Pochi CD4+ e molto virus, dopo tre anni molti svilupperanno aids.

*Tabella con metodi di prevenzione:* Gli spermicidi non hanno mai funzionato e nemmeno i dispositivi intrauterini.

**EPIDEMIOLOGIA:** 34 milioni affetti (si parla di sieropositivi o persone che vivono con il virus), le nuove infezioni sono 2-3 milioni all'anno e più o meno 2 milioni di morti (l'anno scorso per la prima volta grazie alle terapie c'è stato un calo dei morti). Nelle nostre zone i sieropositivi sono <0.2%; in Botswana il 25%, giovani tra 15-49 anni. Ci sono luoghi dove l'epidemia sta devastando, soprattutto Sud Africa, con importante diminuzione della vita media.

In Italia non siamo del tutto tranquilli: 160000 malati, ma 1 su 4 non sanno di essere infetti; bisognerebbe fare delle campagne di prevenzione.

*(tabella con dati relativi alle province venete)* A Verona, nel 2012: 915 malati, 800 in terapia; nuovi malati 89, in terapia 70.

Vedete quindi come le campagne di prevenzione non funzionino per nulla. Nel 2007 avevamo 83 casi, nel 1996 erano 31, quindi la prevenzione non funziona; se la tabella viene letta in verticale vediamo come a Belluno i casi siano 5, a Padova e Verona molti di più. Quindi Verona, in Veneto, è una città ricca di sieropositivi e con molte nuove infezioni rispetto alla media nazionale.

All'inizio l'epidemia in Veneto nacque da Vicenza.

*Slide "distribuzione % delle nuove diagnosi di HIV per modalità di esposizione"*

- È diminuita la trasmissione dovuta alle siringhe dei tossicodipendenti fino quasi a scomparire
- Poi c'è il mondo omosessuale, in giallo
- Bisessuale
- Non dichiarano

La malattia è a trasmissione sessuale.

Quello che sta succedendo ora è che le morti stanno diminuendo ma si sta sviluppando una sorta di "effetto accumulato": sempre più pazienti devono essere curati e questo comporta una spesa notevole anche in termini di costi.

*Domanda: Se soggetto hiv positivo è sotto terapia, e i livelli di hiv sono bassi; la possibilità di trasmettere il virus com'è?*

*Risposta: Molto bassa*

Tabella: vedete l'epidemia che partì nel 1983-1984 a Milano, prima tra omosessuali e poi tra i tossicodipendenti; poi ci fu il nucleo vicentino e a poco a poco si diffuse.

Confronto tra grafico con malati di aids (una sorta di v rovesciata) e grafico dei sieropositivi (linea crescente); quindi i sieropositivi non diventano più malati di aids.

Il Veneto registra sia malati di aids che i sieropositivi: nel 2007 erano 310, nel 1997 invece 302; in Veneto quindi non c'è né prevenzione né campagna adeguata.

*Slide con le diverse province (Verona e Padova, dove ci sono le due università, sono le città con il maggior numero di malati).*

**Il costo per le terapie antivirali unite alle cure per le malattie associate ad hiv è estremamente elevato.**

# Lezione di Malattie infettive del 23/10/2013 (1)

LEZIONE di MALATTIE INFETTIVE del 23/10/2013

Sbobinatore: Claudia Rossati

Revisore: Michela Dalla Valle

Virus è nel sangue, nello sperma, nel secreto vaginale e può entrare in un soggetto sano. Il soggetto si infetta ed in larga misura l'infezione è asintomatica, come molte infezioni a cui andiamo incontro. Il soggetto rimane sieropositivo per tutta la vita, c'è stato solo un caso di reversione ed è successo in Germania. Un signore aveva l'aids, andò incontro a una leucemia e si decise di trattarlo distruggendo le cellule midollari, andò quindi incontro ad aplasia. Poi si riprese ed era diventato sieronegativo. Azzerando le cellule guarì, quindi la cosa ha funzionato ma si può rischiare di mandare in aplasia le persone. L'unico caso di siero negatività in seguito a chemioterapia è stato questo. Tutte le cellule erano state uccise e quindi il virus è stato debellato.

Probabilmente era stato trattato anche con antiretrovirali per ridurre ai minimi termini (la presenza del virus).

Con gli antiretrovirali riusciamo a uccidere il virus presente nel sangue, il nostro problema sono le cellule latenti che hanno il virus integrato.

Ci sono ipotesi di cure future anche in questo ambito.

Questo signore infetto era asintomatico e tale rimase per anni. La siero conversione prende due tre mesi. Oggi ci capita di vedere persone che vengono da noi preoccupate perchè hanno avuto rapporti a rischio e si può fare ricerca del virus con tecniche di biologia molecolare (gli anticorpi compaiono dopo 2 3 mesi). Il portatore asintomatico sieropositivo diventa aids quando va incontro a una di queste malattie (vedi tabella sulle slide), quindi non è tanto il numero di CD4+ o quello che volete: ci sono malattie che definiscono l'aids. Un sieropositivo che va incontro a una di queste malattie si chiama aids. Questi pazienti vanno messi in terapia, l'aids va sempre trattata in quanto indica avanzata immunodepressione e presenza di alta carica virale.

Malattie:

- **candidosi dei bronchi e esofagea** (malattia banale nei soggetti normali)
- carcinoma della cervice**
- coccidiomicosi** (può dare diarrea)
- criptococcosi** (è in larga misura una meningite)
- CMV** (50% dei soggetti sani sono portatori. Può dare retinite che porta a cecità, polmonite, colite)
- infezione grave da Herpes**
- Histoplasmosi**
- Istosporidiosi**
- Sarcomero di Kaposi** (tumore della pelle tipico degli omosessuali, rarissimo al di fuori)
- Linfoma di Burkitt** (EBV)
- Linfoma cerebrale**, scambiabile per **Toxoplasmosi**.

In quest'ultimo caso per fare diagnosi differenziale si dovrebbe fare biopsia cerebrale. Ne abbiamo fatte una trentina ma dopo poche settimane dalla diagnosi questi soggetti morivano. Si preferisce quindi trattare la toxoplasmosi. Se è toxoplasmosi il soggetto starà meglio, altrimenti morirà comunque di linfoma cerebrale (*incurabile?*).

-**TBC**

RISCHIO PER L'OPERATORE SANITARIO è pari a zero. Quelle del malato di aids sono tutte infezioni tipiche dell'immunodepresso. L'unica malattia che è a rischio per l'operatore è la TBC.

All'inizio c'era paura di questi malati per paura di contagio, ora si è capito che al di là del sangue infetto il rischio è zero per l'operatore. Questi malati possono avere infezioni terribili per loro, morire per queste ma il rischio per l'operatore sanitario è zero. Ancora oggi però anche l'ospedale ha paura dell'aids. Pochi reparti accettano di buon grado i nostri pazienti.

-**Pneumocisti jiroveci**

-.....

Stadio primario, infezione primaria: soggetti con segni non patognomici

Soggetti per lo più asintomatici.

La malattia progredisce.

Aids (malattia conclamata).

Malattie associate all'aids altissimo numero.

- malattie protozoarie**
- tumori**
- malattie virali**
- encefalopatie**
- malattie fungine**
- batteri**

I malati di aids richiederebbero uno specialista quasi dedicato, ci vuole reparto di persone che sanno come gestirli e l'apporto di una buona microbiologia.

### **INFEZIONI OPPORTUNISTICHE**

I batteri e i funghi che sfruttano l'opportunità di trovarsi davanti a un soggetto immunodepresso.

Esempi di pazienti immunodepressi: Aids, tumorali, trapiantati (spesso muoiono di tumore, con rischio più alto rispetto alla popolazione generale 7x)

In futuro l'aids diventerà malattia oncologica.

Infezione opportunistica non è trasmissibile a soggetto normale.

Ad esempio se un soggetto con aids ha un'infezione da pneumocisti karinii, magari muore ma non la trasmette a soggetti immunocompetenti

### **CANDIDOSI**

Molto comune. Se si prendono antibiotici ad esempio la lingua può diventare un po' bianca, oppure la donna può avere candidosi vaginale perché prende la pillola o perché è diabetica. Sono quelle secrezioni biancastre tipo latte andato a male.

In soggetti immunodepressi si può avere candidosi del cavo orale molto diffusa, ma non è tanto il cavo orale che preoccupa, quanto il fatto che può diventare esofagea. Il soggetto in questo caso non riesce a mangiare o ha bruciori. Gliela curiamo tranquillamente. Il problema è la candidosi esofagea, dove passa cibo c'è la micosi, il paziente sente dolore e non mangia più. Ai soggetti normali la Candida dà pochi problemi, ad esempio il mugugno nei bambini in terapia antibiotica, quando smettono l'antibiotico guariscono. Per la Candidosi vaginale la terapia è per bocca o tramite ovuli vaginali che di fatto risolvono la micosi.

40% malati per meno 100cd4 mm cubico.

Sono mille e calano 100 all'anno.

Si fa esofagoscopia perché non c'è solo la Candida ma CMV e Herpes. E' chiaro che se il cavo orale di questi pazienti presenta un quadro tipico della candida si dà la terapia, se non funziona bisogna essere più aggressivi e fare esofagoscopia e biopsia. Il malato aids può avere anche 3-4 infezioni insieme, è esposto a mille insulti esterni.

Il malato ha dolore, non deglutisce, nausea, vomito.

Terapia: fluconazolo per 10-15 giorni.

### **PNEUMOCISTOSI:**

Polmonite tipica di soggetti con aids. Nei tempi storici 70-80% dei malati l'avevano.

Prima si pensava che fosse un parassita, invece è un fungo.

Si fa bronco aspirato e si studia al microscopio. Può sembrare candida.

Nella popolazione normale il 4% ce l'ha nell'escreato ma è un patogeno opportunistico, a soggetti normali non dà problemi.

E' stata la prima patologia studiata associata a immunodepressi a S. Francisco.

Problema: alveoli occupati da magma di parassiti, cellule, tessuto amiloide, cellule, lo scambio gassoso è difficile.

Febbre non altissima e dispnea perché gli alveoli sono pieni. C'è tosse non produttiva. Di solito catarro

Clinica: dispnea.

Nella polmonite da pneumococco invece c'è febbre altissima ma non dispnea.

C'è tosse non produttiva. Di solito catarro.

Una volta il professore ha avuto un paziente che è stato in rianimazione un mese con una febbre che non guariva e alla fine si sono ricordati di fargli un test per l'HIV. Un giovane con polmonite che non guarisce in giorni con terapia normale, va sottoposto a test per aids.

Consiglio: fare un test di più che non in meno.

Va sempre chiesto il parere, il consenso al malato.

Se si ha polmonite pneumococcica una piccola parte del polmone è interessata, in questo caso la polmonite è interstiziale (bilaterale e tutto il polmone)

La polmonite classica prende un lobo, un polmone o meno. C'è di solito focolaio singolo o multipli.

1)

Giovane di 30 ricoverato per polmonite, passato di tossicodipendenza. Sposato, con figlio, non consentiva di rivelare stato alla moglie. Non voleva che fosse detto alla moglie della sua malattia.

Che fare?

-rivelare, al di là del segreto professionale perché c'è rischio

-dovrebbe essere rivelato ma non si può

-un medico può mettere a rischio la vita di una persona (moglie) per rispettare il segreto professionale?

Risposta: non si può assolutamente dirlo, si è assolutamente legati al segreto professionale.

Alla moglie è stato detto solo DOPO la morte del marito, intercorsa due mesi dopo per embolia polmonare. (A POSTERIORI SI PUÒ COMUNICARE)



2)

Bambino di 10 anni, arriva con aids, partorito in strada, madre morta, padre ignoto.

Sta con i nonni che lo accudiscono ma non vogliono curarlo perchè seguaci della terapia di Duisberg.

Si convincono i nonni a dare terapia, ma dopo poco tornano con il bambino che sta male perchè hanno smesso di dare terapia. Il prof in questo caso ha interpellato il tribunale dei minori che lascia l'affido ai nonni. Il bambino morì.

3)

paziente che si autodimetteva continuamente dall'ospedale nonostante avesse Tbc e aids, non si può trattenerlo in ospedale.

Polmonite: analisi dell'escreato non si coltiva

Terapia: alte dosi di Bactrim

Oggi si guariscono le infezioni e poi c'è profilassi antiretrovirale che fa rialzare i cd4+.

La guarigione è un concetto clinico non microbiologico. La guarigione non è una clearance totale di batteri, virus, funghi, parassiti. E' una diminuzione drammatica, poi ci pensa l'immunità.

Pz con HBV e guarisce. Scompare virus e compaiono anticorpi.

Dopo 10 anni torna con aids e HBV. C'era il virus nascosto da qualche parte. Scomparsa l'immunità ricompare il virus.

#### HIV E SNC

-meningite da criptococco neoformans (nel guano)

-demenza (aids dementia ...?)

-toxoplasmosi cerebrale

-PML da JC virus

#### TOXOPLASMOSI

20% della popolazione di Verona è positivo al toxoplasma.

Presente nelle feci dei gatti.

Si instaura nel cuore, nel cervello nei macrofagi. Nell'immunocompetente le cisti si sviluppano con formazione di ascessi e infine toxoplasmosi (?)

Pericoloso per donne gravide 3 trimestre gravidanza.

Segni: febbre, mal di testa, assopimento, qualche convulsione.

Si fa una TAC, è inutile fare biopsie.

Farmaci (non capiti)

Si guarisce completamente.

Se il paziente è sieropositivo per aids e sieropositivo per il toxoplasma, se ha questi segni è probabile che stia sviluppando toxoplasmosi.

#### PML

leucoencefalite multifocale progressiva, non si può fare niente.

Riattivazione virus: JC.

Distruzione sostanza bianca progressiva

il malato muore

non ci sono molti antivirali (aciclovir e ganciclovir), a fronte invece di molti antibatterici e antifungini.

#### MENINGITE CRIPTOCOCCICA.

EZ: CRIPTOCOCCO NEOFORMANS è un fungo che si inala  
malattia eccezionale al di fuori dell'aids.

Eccezione vista dal prof: paziente che si metteva vicks vaporum nel naso. Si vede che questo prodotto era contaminato e gli è venuta meningite.

Può dare lesioni cutanee (criptococcosi cutanea), lesioni simili a lebbra.

E' una meningite subacuta, non classica.

In questo caso (atipica) c'è mal di testa, febbre, non segni conclamati come rigidità nucale.

Si fa prelievo di liquor con puntura lombare per cercare agente patogeno.

Si tratta con fluconazolo.

Di solito queste infezioni opportunistiche si curano, poi si dà terapia antiretrovirale per potenziare l'immunità del paziente.

**ENCEFALITE:** non ne parla

**TUMORI:**

**LINFOMI CEREBRALI:** non c'è cura, il paziente muore in settimane. Non ha senso essere aggressivi con una biopsia a fini diagnostici. Si è aggressivi se si intravede diagnosi e terapia. Non ha senso essere aggressivi con un paziente che poi muore comunque perchè non c'è cura. Non ha senso l'accanimento diagnostico.

#### **WASTING SYNDROME:**

collo del sistema metabolico, il malato non assimila più, perde peso, muscolatura. Ora si vede raramente.

#### **CMV:**

50% della popolazione ce l'ha. Dimostrata la presenza di IgG specifiche.

Dà retinite e distruzione della retina. Si può arrivare a cecità completa.

Nei malati con aids conclamata magari il virus era lì da anni, ma si replica solo in caso di immunodepressione e aggredisce il tessuto, in tal caso la retina.

In una persona adulta sana, l'infezione guarisce.

Si fa la sierologia e si cerca il virus nel sangue.

Se la madre si infetta, specie nel primo trimestre, può infettare il bambino.

#### **TBC:**

va male in Africa dove l'associazione tra tbc e aids è molto alta. Sono malattie che vanno di pari passo. (vedi grafico con cartina)

E' una malattia che definisce l'aids e sta riportando la tbc anche in occidente.

Se la tbc viene quando il paziente è già in stadio avanzato, la tbc sarà atipica.

Paziente avrà febbre, si fanno gli esami necessari ma non ne esce niente. Lastra negativa. L'esito della coltura viene comunicato dopo un mese e il paziente era positivo per tbc. Nel frattempo aveva infettato 11 pazienti.

Non si vedevano caverne nelle lastre perchè la caverna viene formata dalla reazione immunitaria, che nel paziente con aids non c'è o non è molto efficiente.

Se insorge in stadi non avanzati dell'infezione da HIV la TBC sarà quasi normale. In fasi avanzate invece atipica. Saranno presenti infiltrati e non caverne.

#### **TUMORI**

-alcuni definiscono l'aids

-altri non lo definiscono ma sono sempre più frequenti nei soggetti aids (malattia di Hodgkin, cancro anale, sarcoma in pediatria, epatoma). Stanno aumentando i tumori "normali" (come incidenza) nei pazienti con aids anche se in terapia.

#### **LINFOMI** li salta

#### **SARCOMA DI KAPOSI**

Definisce l'aids, molto tipico.

E' aids correlato.

Dovuto a Hsv8.

Si cura con chemioterapia, ma i soggetti con Kaposi (che è aids correlato) sono di solito sotto terapia antiretrovirale, quindi se riesce a ricrearsi un'immunità, questa spazza via il virus. Le noxae tumorali si possono debellare tramite l'azione del S.I.

(quindi curando l'aids, può sparire il tumore perchè il cd4+ del soggetto si riformano e sono in grado di eliminare l'agente eziologico del tumore)

Può essere disseminato, Kaposi cutaneo (guarisce), Kaposi polmonare, esofageo, della cavità orale (sanguinamento, sangue infetto è pericoloso per gli operatori).

#### **PARASSITI**

manifestazioni gastrointestinali nel malato di aids.

#### **VIRUS**

Coinfezione HBV o HCV più HIV.

Pazienti con queste infezioni vanno incontro più velocemente a tumore al fegato.

Si è aperto un filone di trapianti. A questo proposito il professore si dichiara scettico dicendo che comunque sono soggetti che si reinfectano (specie se hanno epatite c) o vanno incontro a altri problemi legati all'immunodeficienza.

#### **INCIDENTE PROFESSIONALE.**

Rischio molto basso. 0.3% di contagio in seguito a puntura accidentale con siringa usata su soggetto sicuramente infetto.

Il rischio è quasi del 20% per l'epatite b, la c è al 2%.

In Italia 5 infetti tra gli operatori sanitari.

Se uno ha un incidente del genere deve fare profilassi post esposizione cioè prendere 2 o 3 farmaci antiretrovirali per un mese, con un abbattimento del rischio del 70%.

Esistono kit di diagnosi rapida per iniziare trattamento immediatamente (entro 4 ore) in caso di positività, senza aspettare i risultati del laboratorio che impiegano 2 o 3 giorni a essere pronti.

## **GRAVIDANZA:**

40% neonati infetti.

IN Europa meno del 40%.

Si fa parto cesareo che riduce il rischio e poi si fa profilassi alla madre a partire della 14<sup>a</sup> settimana (farmaci comunque teratogeni). Profilassi al bambino nel momento del parto.

Si sconsiglia allattamento al seno, attualmente anche in Africa nonostante un po' di scetticismo. Infatti nel latte ci sono sostanze protettive per il bambino.

## **TERAPIA DELL'AIDS.**

Terapia per le infezioni opportuniste.

Terapia immunomodulante non disponibile.

Con la terapia antiretrovirale si evita che il sieropositivo diventi aids.

Non eradica il virus.

Si usano tre farmaci che agiscono a livello di vari momenti del ciclo virale e evitano l'insorgenza di resistenza.

## **A CHI SOMMINISTRARLA E QUANDO.**

Da 300 cd4+ in giù si dà sempre.

Altri dicono di trattare tutti i sieropositivi.

Questi farmaci comunque sono tossici e costosi (8000euro all'anno a malato).

Il malato deve anche essere compliant e spesso non è così (27% saltano un mese di terapia secondo un calcolo di un collega del professore).

Secondo il professore invece è del 5% circa.

Inosservanza nel seguire la terapia è in generale del 30%. (*percentuali un po' confuse*)

LEZIONE di MALATTIE INFETTIVE del 23/10/2013

Sbobinatore: Claudia Rossati

Revisore: Michela Dalla Valle

Virus è nel sangue, nello sperma, nel secreto vaginale e può entrare in un soggetto sano. Il soggetto si infetta ed in larga misura l'infezione è asintomatica, come molte infezioni a cui andiamo incontro. Il soggetto rimane sieropositivo per tutta la vita, c'è stato solo un caso di reversione ed è successo in Germania. Un signore aveva l'aids, andò incontro a una leucemia e si decise di trattarlo distruggendo le cellule midollari, andò quindi incontro ad aplasia. Poi si riprese ed era diventato sieronegativo. Azzerando le cellule guarì, quindi la cosa ha funzionato ma si può rischiare di mandare in aplasia le persone. L'unico caso di siero negatività in seguito a chemioterapia è stato questo. Tutte le cellule erano state uccise e quindi il virus è stato debellato.

Probabilmente era stato trattato anche con antiretrovirali per ridurre ai minimi termini (la presenza del virus).

Con gli antiretrovirali riusciamo a uccidere il virus presente nel sangue, il nostro problema sono le cellule latenti che hanno il virus integrato.

Ci sono ipotesi di cure future anche in questo ambito.

Questo signore infetto era asintomatico e tale rimase per anni. La siero conversione prende due tre mesi. Oggi ci capita di vedere persone che vengono da noi preoccupate perchè hanno avuto rapporti a rischio e si può fare ricerca del virus con tecniche di biologia molecolare (gli anticorpi compaiono dopo 2 3 mesi). Il portatore asintomatico sieropositivo diventa aids quando va incontro a una di queste malattie (vedi tabella sulle slide), quindi non è tanto il numero di CD4+ o quello che volete: ci sono malattie che definiscono l'aids. Un sieropositivo che va incontro a una di queste malattie si chiama aids. Questi pazienti vanno messi in terapia, l'aids va sempre trattata in quanto indica avanzata immunodepressione e presenza di alta carica virale.

Malattie:

- **candidosi dei bronchi e esofagea** (malattia banale nei soggetti normali)
- carcinoma della cervice**
- coccidiomicosi** (può dare diarrea)
- criptococcosi** (è in larga misura una meningite)
- CMV** (50% dei soggetti sani sono portatori. Può dare retinite che porta a cecità, polmonite, colite)
- infezione grave da Herpes**
- Histoplasmosi**
- Istosporidiosi**
- Sarcomero di Kaposi** (tumore della pelle tipico degli omosessuali, rarissimo al di fuori)
- Linfoma di Burkitt** (EBV)
- Linfoma cerebrale**, scambiabile per **Toxoplasmosi**.

In quest'ultimo caso per fare diagnosi differenziale si dovrebbe fare biopsia cerebrale. Ne abbiamo fatte una trentina ma dopo poche settimane dalla diagnosi questi soggetti morivano. Si preferisce quindi trattare la toxoplasmosi. Se è toxoplasmosi il soggetto starà meglio, altrimenti morirà comunque di linfoma cerebrale (*incurabile?*).

-**TBC**

RISCHIO PER L'OPERATORE SANITARIO è pari a zero. Quelle del malato di aids sono tutte infezioni tipiche dell'immunodepresso. L'unica malattia che è a rischio per l'operatore è la TBC.

All'inizio c'era paura di questi malati per paura di contagio, ora si è capito che al di là del sangue infetto il rischio è zero per l'operatore. Questi malati possono avere infezioni terribili per loro, morire per queste ma il rischio per l'operatore sanitario è zero. Ancora oggi però anche l'ospedale ha paura dell'aids. Pochi reparti accettano di buon grado i nostri pazienti.

### **-Pneumocisti jiroveci**

-.....

Stadio primario, infezione primaria: soggetti con segni non patognomnici

Soggetti per lo più asintomatici.

La malattia progredisce.

Aids (malattia conclamata).

Malattie associate all'aids altissimo numero.

### **-malattie protozoarie**

#### **-tumori**

#### **-malattie virali**

#### **-encefalopatie**

#### **-malattie fungine**

#### **-batteri**

I malati di aids richiederebbero uno specialista quasi dedicato, ci vuole reparto di persone che sanno come gestirli e l'apporto di una buona microbiologia.

### **INFEZIONI OPPORTUNISTICHE**

I batteri e i funghi che sfruttano l'opportunità di trovarsi davanti un soggetto immunodepresso.

Esempi di pazienti immunodepressi: Aids, tumorali, trapiantati (spesso muoiono di tumore, con rischio più altro rispetto alla popolazione generale 7x)

In futuro l'aids diventerà malattia oncologica.

Infezione opportunistica non è trasmissibile a soggetto normale.

Ad esempio se un soggetto con aids ha un'infezione da pneumocisti karinii, magari muore ma non la trasmette a soggetti immunocompetenti

### **CANDIDOSI**

Molto comune. Se si prendono antibiotici ad esempio la lingua può diventare un po' bianca, oppure la donna può avere candidosi vaginale perchè prende la pillola o perchè è diabetica. Sono quelle secrezioni biancastre tipo latte andato a male.

In soggetti immunodepressi si può avere candidosi del cavo orale molto diffusa, ma non è tanto il cavo orale che preoccupa, quanto il fatto che può diventare esofagea. Il soggetto in questo caso non riesce a mangiare o ha bruciori. Gliela curiamo tranquillamente. Il problema è la candidosi esofagea, dove passa cibo c'è la micosi, il paziente sente dolore e non mangia più.

Ai soggetti normali la Candida dà pochi problemi, ad esempio il mugugno nei bambini in terapia antibiotica, quando smettono l'antibiotico guariscono. Per la Candidosi vaginale la terapia è per bocca o tramite ovuli vaginali che di fatto risolvono la micosi.

40% malati per meno 100cd4 mm cubico.

Sono mille e calano 100 all'anno.

Si fa esofagoscopia perchè non c'è solo la Candida ma CMV e Herpes. E' chiaro che se il cavo orale di questi pazienti presenta un quadro tipico della candida si dà la terapia, se non funziona bisogna essere più aggressivi e fare esofagoscopia e biopsia. Il malato aids può avere anche 3-4 infezioni insieme, è esposto a mille insulti esterni.

Il malato ha dolore, non deglutisce, nausea, vomito.

Terapia: fluconazolo per 10-15 giorni.

### **PNEUMOCISTOSI:**

Polmonite tipica di soggetti con aids. Nei tempi storici 70-80% dei malati l'avevano.

Prima si pensava che fosse un parassita, invece è un fungo.

Si fa bronco aspirato e si studia al microscopio. Può sembrare candida.

Nella popolazione normale il 4% ce l'ha nell'escreato ma è un patogeno opportunistico, a soggetti normali non dà problemi.

E' stata la prima patologia studiata associata a immunodepressi a S. Francisco.

Problema: alveoli occupati da magma di parassiti, cellule, tessuto amiloide, cellule, lo scambio gassoso è difficile.

Febbre non altissima e dispnea perchè gli alveoli sono pieni. C'è tosse non produttiva. Di solito catarro

Clinica: dispnea.

Nella polmonite da pneumococco invece c'è febbre altissima ma non dispnea.

C'è tosse non produttiva. Di solito catarro.

Una volta il professore ha avuto un paziente che è stato in rianimazione un mese con una febbre che non guariva e alla fine si son ricordati di fargli un test per l'HIV. Un giovane con polmonite che non guarisce in giorni con terapia normale, va sottoposto a test per aids.

Consiglio: fare un test di più che non in meno.

Va sempre chiesto il parere, il consenso al malato.

Se si ha polmonite pneumococcica una piccola parte del polmone è interessata, in questo caso la polmonite è interstiziale (bilaterale e tutto il polmone)

La polmonite classica prende un lobo, un polmone o meno. C'è di solito focolaio singolo o multipli.

1)

Giovane di 30 ricoverato per polmonite, passato di tossicodipendenza. Spostato, con figlio, non consentiva di rivelare stato alla moglie. Non voleva che fosse detto alla moglie della sua malattia.

Che fare?

-rivelare, al di là del segreto professionale perchè c'è rischio

-dovrebbe essere rivelato ma non si può

-un medico può mettere a rischio la vita di una persona (moglie) per rispettare il segreto professionale?

Risposta: non si può assolutamente dirlo, si è assolutamente legati al segreto professionale.

Alla moglie è stato detto solo DOPO la morte del marito, intercorsa due mesi dopo per embolia polmonare. (A POSTERIORI SI PUÒ COMUNICARE)

2)

Bambino di 10 anni, arriva con aids, partorito in strada, madre morta, padre ignoto.

Sta con i nonni che lo accudiscono ma non vogliono curarlo perchè seguaci della terapia di Duisberg.

Si convincono i nonni a dare terapia, ma dopo poco tornano con il bambino che sta male perchè hanno smesso di dare terapia. Il prof in questo caso ha interpellato il tribunale dei minori che lascia l'affido ai nonni. Il bambino morì.

3)

paziente che si autodimetteva continuamente dall'ospedale nonostante avesse Tbc e aids, non si può trattenerlo in ospedale.

Polmonite: analisi dell'escreato non si coltiva

Terapia: alte dosi di Bactrim

Oggi si guariscono le infezioni e poi c'è profilassi antiretrovirale che fa rialzare i cd4+.

La guarigione è un concetto clinico non microbiologico. La guarigione non è una clearance totale di batteri, virus, funghi, parassiti. E' una diminuzione drammatica, poi ci pensa l'immunità.

Pz con HBV e guarisce. Scompare virus e compaiono anticorpi.

Dopo 10 anni torna con aids e HBV. C'era il virus nascosto da qualche parte. Scomparsa l'immunità ricompare il virus.

**HIV E SNC**

-meningite da criptococco neoformans (nel guano)

-demenza (aids dementia ...?)

-toxoplasmosi cerebrale

-PML da JC virus

**TOXOPLASMOSI**

20% della popolazione di Verona è positivo al toxoplasma.

Presente nelle feci dei gatti.

Si instaura nel cuore, nel cervello nei macrofagi. Nell'immunocompetente le cisti si sviluppano con formazione di ascessi e infine toxoplasmosi (?)

Pericoloso per donne gravide 3 trimestre gravidanza.

Segni: febbre, mal di testa, assopimento, qualche convulsione.

Si fa una TAC, è inutile fare biopsie.

Farmaci (non capiti)

Si guarisce completamente.

Se il paziente è sieropositivo per aids e sieropositivo per il toxoplasma, se ha questi segni è probabile che stia sviluppando toxoplasmosi.

**PML**

leucoencefalite multifocale progressiva, non si può fare niente.

Riattivazione virus: JC.

Distruzione sostanza bianca progressiva

il malato muore

non ci sono molti antivirali (aciclovir e ganciclovir), a fronte invece di molti antibatterici e antifungini.

#### **MENINGITE CRIPTOCOCCICA.**

EZ: CRIPTOCOCCO NEOFORMANS è un fungo che si inala  
malattia eccezionale al di fuori dell'aids.

Eccezione vista dal prof: paziente che si metteva vicks vaporum nel naso. Si vede che questo prodotto era contaminato e gli è venuta meningite.

Può dare lesioni cutanee (criptococcosi cutanea), lesioni simili a lebbra.

E' una meningite subacuta, non classica.

In questo caso (atipica) c'è mal di testa, febbre, non segni conclamati come rigidità nucale.

Si fa prelievo di liquor con puntura lombare per cercare agente patogeno.

Si tratta con fluconazolo.

Di solito queste infezioni opportunistiche si curano, poi si dà terapia antiretrovirale per potenziare l'immunità del paziente.

**ENCEFALITE:** non ne parla

#### **TUMORI:**

**LINFOMI CEREBRALI:** non c'è cura, il paziente muore in settimane. Non ha senso essere aggressivi con una biopsia a fini diagnostici. Si è aggressivi se si intravede diagnosi e terapia. Non ha senso essere aggressivi con un paziente che poi muore comunque perchè non c'è cura. Non ha senso l'accanimento diagnostico.

#### **WASTING SYNDROME:**

crollo del sistema metabolico, il malato non assimila più, perde peso, muscolatura. Ora si vede raramente.

#### **CMV:**

50% della popolazione ce l'ha. Dimostrata la presenza di IgG specifiche.

Dà retinite e distruzione della retina. Si può arrivare a cecità completa.

Nei malati con aids conclamata magari il virus era lì da anni, ma si replica solo in caso di immunodepressione e aggredisce il tessuto, in tal caso la retina.

In una persona adulta sana, l'infezione guarisce.

Si fa la sierologia e si cerca il virus nel sangue.

Se la madre si infetta, specie nel primo trimestre, può infettare il bambino.

#### **TBC:**

va male in Africa dove l'associazione tra tbc e aids è molto alta. Sono malattie che vanno di pari passo. (vedi grafico con cartina)

E' una malattia che definisce l'aids e sta riportando la tbc anche in occidente.

Se la tbc viene quando il paziente è già in stadio avanzato, la tbc sarà atipica.

Paziente avrà febbre, si fanno gli esami necessari ma non ne esce niente. Lastra negativa. L'esito della coltura viene comunicato dopo un mese e il paziente era positivo per tbc. Nel frattempo aveva infettato 11 pazienti.

Non si vedevano caverne nelle lastre perchè la caverna viene formata dalla reazione immunitaria, che nel paziente con aids non c'è o non è molto efficiente.

Se insorge in stadi non avanzati dell'infezione da HIV la TBC sarà quasi normale. In fasi avanzate invece atipica. Saranno presenti infiltrati e non caverne.

#### **TUMORI**

-alcuni definiscono l'aids

-altri non lo definiscono ma sono sempre più frequenti nei soggetti aids (malattia di Hodgkin, cancro anale, sarcoma in pediatria, epatoma). Stanno aumentando i tumori "normali" (come incidenza) nei pazienti con aids anche se in terapia.

**LINFOMI** li salta

#### **SARCOMA DI KAPOSI**

Definisce l'aids, molto tipico.

E' aids correlato.

Dovuto a Hsv8.

Si cura con chemioterapia, ma i soggetti con Kaposi (che è aids correlato) sono di solito sotto terapia antiretrovirale, quindi se riesce a ricrearsi un'immunità, questa spazza via il virus. Le noxae tumorali si possono debellare tramite l'azione del S.I.

(quindi curando l'aids, può sparire il tumore perchè il cd4+ del soggetto si riformano e sono in grado di eliminare l'agente eziologico del tumore)

Può essere disseminato, Kaposi cutaneo (guarisce), Kaposi polmonare, esofageo, della cavità orale (sanguinamento, sangue infetto è pericoloso per gli operatori).

## **PARASSITI**

manifestazioni gastrointestinali nel malato di aids.

## **VIRUS**

Coinfezione HBV o HCV più HIV.

Pazienti con queste infezioni vanno incontro più velocemente a tumore al fegato.

Si è aperto un filone di trapianti. A questo proposito il professore si dichiara scettico dicendo che comunque sono soggetti che si reinfezano (specie se hanno epatite c) o vanno incontro a altri problemi legati all'immunodeficienza.

## **INCIDENTE PROFESSIONALE.**

Rischio molto basso. 0.3% di contagio in seguito a puntura accidentale con siringa usata su soggetto sicuramente infetto.

Il rischio è quasi del 20% per l'epatite b, la c è al 2%.

In Italia 5 infetti tra gli operatori sanitari.

Se uno ha un incidente del genere deve fare profilassi post esposizione cioè prendere 2 o 3 farmaci antiretrovirali per un mese, con un abbattimento del rischio del 70%.

Esistono kit di diagnosi rapida per iniziare trattamento immediatamente (entro 4 ore) in caso di positività, senza aspettare i risultati del laboratorio che impiegano 2 o 3 giorni a essere pronti.

## **GRAVIDANZA:**

40% neonati infetti.

IN Europa meno del 40%.

Si fa parto cesareo che riduce il rischio e poi si fa profilassi alla madre a partire della 14<sup>a</sup> settimana (farmaci comunque teratogeni). Profilassi al bambino nel momento del parto.

Si sconsiglia allattamento al seno, attualmente anche in Africa nonostante un po' di scetticismo. Infatti nel latte ci sono sostanze protettive per il bambino.

## **TERAPIA DELL'AIDS.**

Terapia per le infezioni opportuniste.

Terapia immunomodulante non disponibile.

Con la terapia antiretrovirale si evita che il sieropositivo diventi aids.

Non eradica il virus.

Si usano tre farmaci che agiscono a livello di vari momenti del ciclo virale e evitano l'insorgenza di resistenza.

## **A CHI SOMMINISTRARLA E QUANDO.**

Da 300 cd4+ in giù si dà sempre.

Altri dicono di trattare tutti i sieropositivi.

Questi farmaci comunque sono tossici e costosi (8000euro all'anno a malato).

Il malato deve anche essere compliant e spesso non è così (27% saltano un mese di terapia secondo un calcolo di un collega del professore).

Secondo il professore invece è del 5% circa.

Inosservanza nel seguire la terapia è in generale del 30%. (*percentuali un po' confuse*)

Lezione vuota.

LEZIONE di MALATTIE INFETTIVE del 23/10/2013

Sbobinatore: Claudia Rossati

Revisore: Michela Dalla Valle

Virus è nel sangue, nello sperma, nel secreto vaginale e può entrare in un soggetto sano. Il soggetto si infetta ed in larga misura l'infezione è asintomatica, come molte infezioni a cui andiamo incontro. Il soggetto rimane sieropositivo per tutta la vita, c'è stato solo un caso di reversione ed è successo in Germania. Un signore aveva l'aids, andò incontro a una leucemia e si decise di trattarlo distruggendo le cellule midollari, andò quindi incontro ad aplasia. Poi si riprese ed era diventato sieronegativo. Azzerando le cellule guarì, quindi la cosa ha funzionato ma si può rischiare di mandare in aplasia le persone. L'unico caso di siero negatività in seguito a chemioterapia è stato questo. Tutte le cellule erano state uccise e quindi il virus è stato debellato.

Probabilmente era stato trattato anche con antiretrovirali per ridurre ai minimi termini (la presenza del virus).

Con gli antiretrovirali riusciamo a uccidere il virus presente nel sangue, il nostro problema sono le cellule latenti che hanno il virus integrato.

Ci sono ipotesi di cure future anche in questo ambito.

Questo signore infetto era asintomatico e tale rimase per anni. La siero conversione prende due tre mesi. Oggi ci capita di vedere persone che vengono da noi preoccupate perchè hanno avuto rapporti a rischio e si può fare ricerca del virus con tecniche di biologia molecolare (gli anticorpi compaiono dopo 2 3 mesi). Il portatore asintomatico sieropositivo diventa aids quando va incontro a una di queste malattie (vedi tabella sulle slide), quindi non è tanto il numero di CD4+ o quello che volete: ci sono

malattie che definiscono l'aids. Un sieropositivo che va incontro a una di queste malattie si chiama aids. Questi pazienti vanno messi in terapia, l'aids va sempre trattata in quanto indica avanzata immunodepressione e presenza di alta carica virale.

Malattie:

- **candidosi dei bronchi e esofagea** (malattia banale nei soggetti normali)
- carcinoma della cervice**
- coccidiomicosi** (può dare diarrea)
- criptococcosi** (è in larga misura una meningite)
- CMV** (50% dei soggetti sani sono portatori. Può dare retinite che porta a cecità, polmonite, colite)
- infezione grave da Herpes**
- Histoplasmosi**
- Istosporidiosi**
- Sarcomero di Kaposi** (tumore della pelle tipico degli omosessuali, rarissimo al di fuori)
- Linfoma di Burkitt** (EBV)
- Linfoma cerebrale**, scambiabile per **Toxoplasmosi**.

In quest'ultimo caso per fare diagnosi differenziale si dovrebbe fare biopsia cerebrale. Ne abbiamo fatte una trentina ma dopo poche settimane dalla diagnosi questi soggetti morivano. Si preferisce quindi trattare la toxoplasmosi. Se è toxoplasmosi il soggetto starà meglio, altrimenti morirà comunque di linfoma cerebrale (*incurabile?*).

-**TBC**

RISCHIO PER L'OPERATORE SANITARIO è pari a zero. Quelle del malato di aids sono tutte infezioni tipiche dell'immunodepresso. L'unica malattia che è a rischio per l'operatore è la TBC.

All'inizio c'era paura di questi malati per paura di contagio, ora si è capito che al di là del sangue infetto il rischio è zero per l'operatore. Questi malati possono avere infezioni terribili per loro, morire per queste ma il rischio per l'operatore sanitario è zero. Ancora oggi però anche l'ospedale ha paura dell'aids. Pochi reparti accettano di buon grado i nostri pazienti.

-**Pneumocisti jiroveci**

-.....

Stadio primario, infezione primaria: soggetti con segni non patognomnici

Soggetti per lo più asintomatici.

La malattia progredisce.

Aids (malattia conclamata).

Malattie associate all'aids altissimo numero.

-**malattie protozoarie**

-**tumori**

-**malattie virali**

-**encefalopatie**

-**malattie fungine**

-**batteri**

I malati di aids richiederebbero uno specialista quasi dedicato, ci vuole reparto di persone che sanno come gestirli e l'apporto di una buona microbiologia.

## **INFEZIONI OPPORTUNISTICHE**

I batteri e i funghi che sfruttano l'opportunità di trovarsi davanti a un soggetto immunodepresso.

Esempi di pazienti immunodepressi: Aids, tumorali, trapiantati (spesso muoiono di tumore, con rischio più altro rispetto alla popolazione generale 7x)

In futuro l'aids diventerà malattia oncologica.

Infezione opportunistica non è trasmissibile a soggetto normale.

Ad esempio se un soggetto con aids ha un'infezione da pneumocisti karinii, magari muore ma non la trasmette a soggetti immunocompetenti

## **CANDIDOSI**

Molto comune. Se si prendono antibiotici ad esempio la lingua può diventare un po' bianca, oppure la donna può avere candidosi vaginale perchè prende la pillola o perchè è diabetica. Sono quelle secrezioni biancastre tipo latte andato a male.

In soggetti immunodepressi si può avere candidosi del cavo orale molto diffusa, ma non è tanto il cavo orale che preoccupa, quanto il fatto che può diventare esofagea. Il soggetto in questo caso non riesce a mangiare o ha bruciori. Gliela curiamo tranquillamente. Il problema è la candidosi esofagea, dove passa cibo c'è la micosi, il paziente sente dolore e non mangia più.

Ai soggetti normali la Candida dà pochi problemi, ad esempio il mugugno nei bambini in terapia antibiotica, quando smettono l'antibiotico guariscono. Per la Candidosi vaginale la terapia è per bocca o tramite ovuli vaginali che di fatto risolvono la micosi.



40% malati per meno 100cd4 mm cubico.  
Sono mille e calano 100 all'anno.

Si fa esofagoscopia perchè non c'è solo la Candida ma CMV e Herpes. E' chiaro che se il cavo orale di questi pazienti presenta un quadro tipico della candida si dà la terapia, se non funziona bisogna essere più aggressivi e fare esofagoscopia e biopsia. Il malato aids può avere anche 3-4 infezioni insieme, è esposto a mille insulti esterni.  
Il malato ha dolore, non deglutisce, nausea, vomito.

Terapia: fluconazolo per 10-15 giorni.

#### PNEUMOCISTOSI:

Polmonite tipica di soggetti con aids. Nei tempi storici 70 80 % dei malati l'avevano.

Prima si pensava che fosse un parassita, invece è un fungo.

Si fa bronco aspirato e si studia al microscopio. Può sembrare candida.

Nella popolazione normale il 4% ce l'ha nell'escreato ma è un patogeno opportunisto, a soggetti normali non dà problemi.

E' stata la prima patologia studiata associata a immunodepressi a S. Francisco.

Problema: alveoli occupati da magma di parassiti, cellule, tessuto amiloide, cellule, lo scambio gassoso è difficile.

Febbre non altissima e dispnea perchè gli alveoli solo pieni. C'è tosse non produttiva. Di solito catarro

Clinica: dispnea.

Nella polmonite da pneumococco invece c'è febbre altissima ma non dispnea.

C'è tosse non produttiva. Di solito catarro.

Una volta il professore ha avuto un paziente che è stato in rianimazione un mese con una febbre che non guariva e alla fine si son ricordati di fargli un test per l'HIV. Un giovane con polmonite che non guarisce in giorni con terapia normale, va sottoposto a test per aids.

Consiglio: fare un test di più che non in meno.

Va sempre chiesto il parere, il consenso al malato.

Se si ha polmonite pneumococcica una piccola parte del polmone è interessata, in questo caso la polmonite è interstiziale (bilaterale e tutto il polmone)

La polmonite classica prende un lobo, un pomone o meno. C'è di solito focolo singolo o multipli.

1)

Giovane di 30 ricoverato per polmonite, passato di tossicodipendenza. Spostato, con figlio, non consentiva di rivelare stato alla moglie. Non voleva che fosse detto alla moglie della sua malattia.

Che fare?

-rivelare, al di là del segreto professionale perchè c'è rischio

-dovrebbe essere rivelato ma non si può

-un medico può mettere a rischio la vita di una persona (moglie) per rispettare il segreto professionale?

Risposta: non si può assolutamente dirlo, si è assolutamente legati al segreto professionale.

Alla moglie è stato detto solo DOPO la morte del marito, intercorsa due mesi dopo per embolia polmonare. (A POSTERIORI SI PUÒ COMUNICARE)

2)

Bambino di 10 anni, arriva con aids, partorito in strada, madre morta, padre ignoto.

Sta con i nonni che lo accudiscono ma non vogliono curarlo perchè seguaci della terapia di Duisberg.

Si convincono i nonni a dare terapia, ma dopo poco tornano con il bambino che sta male perchè hanno smesso di dare terapia. Il prof in questo caso ha interpellato il tribunale dei minori che lascia l'affido ai nonni. Il bambino morì.

3)

paziente che si autodimetteva continuamente dall'ospedale nonostante avesse Tbc e aids, non si può trattenerlo in ospedale.

Polmonite: analisi dell'escreato non si coltiva

Terapia: alte dosi di Bactrim

Oggi si guariscono le infezioni e poi c'è profilassi antiretrovirale che fa rialzare i cd4+.

La guarigione è un concetto clinico non microbiologico. La guarigione non è una clearance totale di batteri, virus, funghi, parassiti. E' una diminuzione drammatica, poi ci pensa l'immunità.

Pz con HBV e guarisce. Scompare virus e compaiono anticorpi.

Dopo 10 anni torna con aids e HBV. C'era il virus nascosto da qualche parte. Scomparsa l'immunità ricompare il virus.

#### HIV E SNC

-meningite da criptococco neoformans (nel guano)

-demenza (aids dementia ...?)

-toxoplasmosi cerebrale  
-PML da JC virus

### **TOXOPLASMOSI**

20% della popolazione di Verona è positivo al toxoplasma.

Presente nelle feci dei gatti.

Si instaura nel cuore, nel cervello nei macrofagi. Nell'immunocompetente le cisti si sviluppano con formazione di ascessi e infine toxoplasmosi (?)

Pericoloso per donne gravide 3 trimestre gravidanza.

Segni: febbre, mal di testa, assopimento, qualche convulsione.

Si fa una TAC, è inutile fare biopsie.

Farmaci (non capiti)

Si guarisce completamente.

Se il paziente è sieropositivo per aids e sieropositivo per il toxoplasma, se ha questi segni è probabile che stia sviluppando toxoplasmosi.

### **PML**

leucoencefalite multifocale progressiva, non si può fare niente.

Riattivazione virus: JC.

Distruzione sostanza bianca progressiva

il malato muore

non ci sono molti antivirali (aciclovir e ganciclovir), a fronte invece di molti antibatterici e antifungini.

### **MENINGITE CRIPTOCOCCICA.**

EZ: CRIPTOCOCCO NEOFORMANS è un fungo che si inala  
malattia eccezionale al di fuori dell'aids.

Eccezione vista dal prof: paziente che si metteva vicks vaporum nel naso. Si vede che questo prodotto era contaminato e gli è venuta meningite.

Può dare lesioni cutanee (criptococcosi cutanea), lesioni simili a lebbra.

E' una meningite subacuta, non classica.

In questo caso (atipica) c'è mal di testa, febbre, non segni conclamati come rigidità nucale.

Si fa prelievo di liquor con puntura lombare per cercare agente patogeno.

Si tratta con fluconazolo.

Di solito queste infezioni opportunistiche si curano, poi si dà terapia antiretrovirale per potenziare l'immunità del paziente.

**ENCEFALITE:** non ne parla

### **TUMORI:**

**LINFOMI CEREBRALI:** non c'è cura, il paziente muore in settimane. Non ha senso essere aggressivi con una biopsia a fini diagnostici. Si è aggressivi se si intravede diagnosi e terapia. Non ha senso essere aggressivi con un paziente che poi muore comunque perchè non c'è cura. Non ha senso l'accanimento diagnostico.

### **WASTING SYNDROME:**

crollo del sistema metabolico, il malato non assimila più, perde peso, muscolatura. Ora si vede raramente.

### **CMV:**

50% della popolazione ce l'ha. Dimostrata la presenza di IgG specifiche.

Dà retinite e distruzione della retina. Si può arrivare a cecità completa.

Nei malati con aids conclamata magari il virus era lì da anni, ma si replica solo in caso di immunodepressione e aggredisce il tessuto, in tal caso la retina.

In una persona adulta sana, l'infezione guarisce.

Si fa la sierologia e si cerca il virus nel sangue.

Se la madre si infetta, specie nel primo trimestre, può infettare il bambino.

### **TBC:**

va male in Africa dove l'associazione tra tbc e aids è molto alta. Sono malattie che vanno di pari passo. (vedi grafico con cartina)

E' una malattia che definisce l'aids e sta riportando la tbc anche in occidente.

Se la tbc viene quando il paziente è già in stadio avanzato, la tbc sarà atipica.

Paziente avrà febbre, si fanno gli esami necessari ma non ne esce niente. Lastra negativa. L'esito della coltura viene comunicato dopo un mese e il paziente era positivo per tbc. Nel frattempo aveva infettato 11 pazienti.

Non si vedevano caverne nelle lastre perchè la caverna viene formata dalla reazione immunitaria, che nel paziente con aids non c'è o non è molto efficiente.

Se insorge in stadi non avanzati dell'infezione da HIV la TBC sarà quasi normale. In fasi avanzate invece atipica. Saranno presenti infiltrati e non caverne.

## **TUMORI**

-alcuni definiscono l'aids

-altri non lo definiscono ma sono sempre più frequenti nei soggetti aids (malattia di Hodgkin, cancro anale, sarcoma in pediatria, epatoma). Stanno aumentando i tumori "normali" (come incidenza) nei pazienti con aids anche se in terapia.

**LINFOMI** li salta

## **SARCOMA DI KAPOSI**

Definisce l'aids, molto tipico.

E' aids correlato.

Dovuto a Hsv8.

Si cura con chemioterapia, ma i soggetti con Kaposi (che è aids correlato) sono di solito sotto terapia antiretrovirale, quindi se riesce a ricrearsi un'immunità, questa spazza via il virus. Le noxae tumorali si possono debellare tramite l'azione del S.I.

(quindi curando l'aids, può sparire il tumore perchè il cd4+ del soggetto si riformano e sono in grado di eliminare l'agente eziologico del tumore)

Può essere disseminato, Kaposi cutaneo (guarisce), Kaposi polmonare, esofageo, della cavità orale (sanguinamento, sangue infetto è pericoloso per gli operatori).

## **PARASSITI**

manifestazioni gastrointestinali nel malato di aids.

## **VIRUS**

Coinfezione HBV o HCV più HIV.

Pazienti con queste infezioni vanno incontro più velocemente a tumore al fegato.

Si è aperto un filone di trapianti. A questo proposito il professore si dichiara scettico dicendo che comunque sono soggetti che si reinfectano (specie se hanno epatite c) o vanno incontro a altri problemi legati all'immunodeficienza.

## **INCIDENTE PROFESSIONALE.**

Rischio molto basso. 0.3% di contagio in seguito a puntura accidentale con siringa usata su soggetto sicuramente infetto.

Il rischio è quasi del 20% per l'epatite b, la c è al 2%.

In Italia 5 infetti tra gli operatori sanitari.

Se uno ha un incidente del genere deve fare profilassi post esposizione cioè prendere 2 o 3 farmaci antiretrovirali per un mese, con un abbattimento del rischio del 70%.

Esistono kit di diagnosi rapida per iniziare trattamento immediatamente (entro 4 ore) in caso di positività, senza aspettare i risultati del laboratorio che impiegano 2 o 3 giorni a essere pronti.

## **GRAVIDANZA:**

40% neonati infetti.

IN Europa meno del 40%.

Si fa parto cesareo che riduce il rischio e poi si fa profilassi alla madre a partire dalla 14<sup>a</sup> settimana (farmaci comunque teratogeni). Profilassi al bambino nel momento del parto.

Si sconsiglia allattamento al seno, attualmente anche in Africa nonostante un po' di scetticismo. Infatti nel latte ci sono sostanze protettive per il bambino.

## **TERAPIA DELL'AIDS.**

Terapia per le infezioni opportuniste.

Terapia immunomodulante non disponibile.

Con la terapia antiretrovirale si evita che il sieropositivo diventi aids.

Non eradica il virus.

Si usano tre farmaci che agiscono a livello di vari momenti del ciclo virale e evitano l'insorgenza di resistenza.

## **A CHI SOMMINISTRARLA E QUANDO.**

Da 300 cd4+ in giù si dà sempre.

Altri dicono di trattare tutti i sieropositivi.

Questi farmaci comunque sono tossici e costosi (8000euro all'anno a malato).

Il malato deve anche essere compliant e spesso non è così (27% saltano un mese di terapia secondo un calcolo di un collega del professore).

Secondo il professore invece è del 5% circa.

Inosservanza nel seguire la terapia è in generale del 30%. (*percentuali un po' confuse*)

---

## Lezione di Malattie infettive del 30/10/2013 (1)

---

Lezione vuota.

### LEZIONE 30/10/2013 DI MALATTIE INFETTIVE

Prof: sostituta del Dr. Concia  
Sbobinatore: Alessandro Pensò  
Revisore: Denis Caridha

#### EPATITI VIRALI

##### Slide 2 – VIRUS EPATITICI

Bisogna innanzitutto fare un distinguo tra virus epatotropi maggiori e minori.

I **virus epatotropi maggiori**, nel dettaglio, sono **HAV, HBV, HCV, HDV(δ), HEV**. Però vi sono vari altri virus che in corso di infezioni acute, quindi anche in caso di quadri clinici più complessi, possono dare un'**epatite minore**, con un quadro clinico e laboratoristico meno intenso rispetto a quelli maggiori. Essi sono parecchi, tipo **CMV e EBV** (da un quadro di sindrome simil-mononucleosica), **COXSACKIE, HSV, Rosolia e parotite**. Quindi, può essere che durante queste infezioni acute possa esserci uno screezio epatico, con un rialzo delle transaminasi, tipico dei danni epatici in corso di infezione virale acuta.

##### Slide 3 – EPATITE ACUTA

Prima di parlare dei virus nel singolo caso, bisogna capire la differenza tra epatite acuta e cronica. Tra i virus epatotropi maggiori, HAV e HEV non possono dare quadri di epatite cronica. Una volta che si risolve l'episodio acuto, che può essere sintomatico o asintomatico, l'infezione stessa si risolve con la comparsa di anticorpi. HBV, HCV, HDV danno quadri che possono complicarsi per la persistenza del virus e portare all'epatite cronica o alla condizione di portatore asintomatico.

##### Slide 4 – CLINICA

###### **Da cosa è caratterizzata l'epatite acuta?**

Innanzitutto si deve tener conto che nella maggior parte dei casi l'infezione da epatotropi maggiori è **asintomatica o paucisintomatica** con sintomatologia aspecifica che può ricordare una sindrome simil-influenzale. Di conseguenza, il paziente non si rende generalmente conto di avere un'infezione epatitica in corso. Nei quadri in cui vi può essere una sintomatologia (5% dei casi), possiamo riconoscere tutti i periodi tipici dell'infezione:

- **Periodo di incubazione:** variabile da virus a virus. Va dal momento in cui si contrae l'infezione fino alla comparsa dei sintomi. Durante questo periodo il virus si replica attivamente nell'individuo senza dare ancora segno di sé, poiché non dà sintomi. Il paziente è contagioso ma inconscio della cosa. E' un periodo molto variabile, può durare anche 6 mesi per **HBV e HCV**. Ciò è molto importante quando si va a fare la diagnosi di epatite acuta, in cui dobbiamo riconoscere i fattori di rischio fino a 6 mesi prima della comparsa dei sintomi. L'**HAV** ha un periodo di incubazione più breve, 1 mese generalmente, e così anche **HEV**.
- **Periodi pre-itterico:** ci può essere, non è conditio sine qua non. E' un periodo caratterizzato da **sintomi molto aspecifici** (sindrome simil-influenzale, malessere generale, astenia, cefalea, mialgie, artralgie...). In alcuni casi di epatite C e B vi possono essere manifestazioni extraepatiche quali ad esempio la deposizione di immunocomplessi. Non sempre si presentano, sono particolari ma non ancora specifici. Per **HBV**, ad esempio, glomerulonefrite, mialgia, orticaria ed esantemi. Per **HCV** altre simili a quelle di HBV.
- **Periodo itterico:** se ho un caso di epatite acuta, il paziente si presenta con ittero più o meno variabile, in modo proporzionale alla concentrazione di bilirubina nel sangue. Inoltre, tipicamente, il paziente riferisce di avere (oltre ai sintomi aspecifici) feci chiare e urine scure, sempre per il fatto che aumenta la bilirubina in circolo. Infatti, essa viene maggiormente escreta con le urine piuttosto che con il fegato, il quale, data l'infezione, non è in grado di farlo. Dal punto di vista dell'esame obiettivo, si notano splenomegalia e epatomegalia.
- **Convalescenza:** periodo variabile da caso a caso, comunque caratterizzato da un più o meno precoce recupero delle normali condizioni cliniche del paziente. Durante questo periodo, per quanto riguarda le epatiti che tendono a cronicizzare (B, C, δ), si andrà a vedere a distanza di 6 mesi dall'episodio acuto (che quindi dobbiamo conoscere) se il virus persiste nel sangue per definire se il paziente è guarito o se invece è diventato affetto da epatite cronica o è divenuto portatore inattivo (cronico).

##### Slide 5 – LABORATORIO

Gli esami di laboratorio in corso di epatite acuta, sempre che il paziente si sia accorto di averla, ci danno un aumento della **bilirubina** variabile a seconda dell'intensità. Si distinguono casi di **subittero** (bilirubinemia sierica compresa **tra 1,5e 2,5 mg/dl**) e **ittero franco** (bilirubinemia **>2,5 mg/dl**). Si possono riscontrare valori di bilirubinemia che arrivano anche a 30 mg/dl. Normalmente la **bilirubinemia ha valori di 0,5-1,5 mg/dl**. Quindi, se si ha un paziente con subittero, l'ittero sarà a livello delle sclere, mentre in caso di ittero franco il paziente appare discretamente giallo.

Le **transaminasi** sono il valore di riferimento più importante, sono **AST(o GOT)** e **ALT(o GPT)**, che raggiungono valori anche di 3.000-3.500 in corso di epatite acuta intensa. (NDR Vengono considerati normali i valori fino a 29 mU/ml per la AST e fino a 36 mU/ml per la ALT).

A volte si può avere un aumento degli **indici di colestasi** [ **Fosfatasi Alcalina (ALP)** e **Gamma-Glutamil Transpeptidasi (GGT)** ], ma ciò non avviene sempre. Vi sono epatiti con conseguenze colestatiche, ma non è detto.

**L'allungamento del PT (protrombin time)** può essere presente e può quindi essere indice di sofferenza epatica. E' uno degli indici da valutare in un paziente che si presenti al pronto soccorso per decidere se è il caso o meno di ricoverarlo. Di fatto, l'indice di coagulazione è importante perché definisce un eventuale fattore di rischio per un'evoluzione più o meno grave dell'epatite.

Le **Gamma-Globuline** possono essere aumentate.

#### Slide 6 – **FORME CLINICHE PARTICOLARI**

L'**epatite asintomatica** è generalmente una delle forme più frequenti, o comunque **paucisintomatica**, la quale non porta quasi mai il paziente a presentarsi dal medico di base o al PS.

Possiamo poi avere **epatite senza ittero**, una **forma colestatica**, una a **decorso protratto** e le **epatiti fulminanti**. Queste ultime sono casi rari, ma a evoluzione talmente rapida che possono portare a pensare a un trapianto di fegato.

#### Slide 7 – **EVOLUZIONE**

Le epatiti fulminanti in una bassa percentuale di casi possono essere fatali. ( NDR non capisco le parole precise ma è più un cenno "en passant")

La **guarigione** si riscontra circa nel 100% dei casi di Epatite A ed E. Per le epatiti C, B e δ il discorso è diverso: esse possono evolvere a casi di Epatite Cronica o rendere il paziente Portatore Inattivo. La **cronicizzazione** è tipica di C, B e δ, mentre lo **stato di portatore inattivo** è tipico della B.

#### Slide 8 – **EPATITI ACUTE: TERAPIA**

Un paziente con 3000 di transaminasi e il PT un po' allungato è un paziente ricoverabile. Tuttavia, l'epatite acuta può essere curata anche a casa e il paziente non ha bisogno di essere sottoposto a terapie antivirali specifiche se non in rare eccezioni. Queste riguardano più che altro l'epatite C, per la quale vi sono dei nuovi protocolli sui quali ci si basa per decidere se cominciare o meno un trattamento.

Generalmente la terapia prevede **riposo**, una **dieta povera di lipidi e proteine, ma ricca di carboidrati**. Il ricovero ospedaliero è solo per i casi più eclatanti, quali appunto transaminasi alle stelle e PT aumentato, oppure per l'impossibilità del paziente di nutrirsi a causa di nausea e vomito.

#### Slide 10 – **HEPATITIS A VIRUS (HAV)**

(riferendosi all'immagine) Così è come appare il virus dell'epatite A al microscopio elettronico.

#### Slide 11 – **HAV**

(dice che non le interessa che si impari la famiglia del virus, bensì ciò che lo distingue dagli altri virus dell'epatite)

E' un **Picornavirus** del **genere Hepatovirus**. E' un **virus a RNA** (→ "questo è quello che dovete ricordarvi"). Tra tutti i virus epatitici maggiori, l'unico a DNA è quello dell'epatite δ.

La via di **trasmissione** è quella **oro-fecale**. I pazienti che hanno l'infezione, sintomatici o no, eliminano il virus con le feci.

L'infezione è contraibile ad esempio da **ingestione di alimenti contaminati** dalle feci dei suddetti pazienti. In Italia, l'epatite A era diffusa nel primo dopoguerra, dopodiché le condizioni igienico-sanitarie sono cambiate. Al momento, è invece diffusa in altri paesi (paesi esotici e del 3 mondo) dove le condizioni non sono le stesse. In caso di viaggi in paesi a rischio, è necessario applicare alcune prevenzioni, come ad esempio bere acqua da bottigliette chiuse, non mangiare **verdura cruda**, non bere ghiaccio se non sappiamo da dove viene... Un altro fattore di rischio è l'ingestione di **frutti di mare crudi o poco cotti**. I frutti di mare possono essere una fonte di infezione, perché sono delle specie di "spugne" che assorbono tutto dall'ambiente. Se essi crescono e vengono raccolti nei pressi di sbocchi fognari, in caso di presenza del virus ne risulterebbero contaminati in modo eclatante. Ciò si traduce con un maggiore rischio per le popolazioni delle isole di contrarre l'infezione.

Altri fattori di rischio sono i **contatti stretti e lavorare nella sanità senza le adeguate protezioni**.

Altra via di **trasmissione** è quella **sessuale tramite rapporti oro-anali**. Non è una via di trasmissione sessuale in sé, è più che altro il tipo di rapporto. Quindi, i pazienti più a rischio di contrarre il virus con questa via di trasmissione sono gli omosessuali maschi.

#### Slide 12 – **DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DI HAV**

In rosso l'alta incidenza, in giallo la bassa incidenza.

Al momento l'Italia, come d'altronde la maggior parte dell'Europa, è un paese a bassa incidenza.

Comunque l'epidemiologia è mutata nel corso degli ultimi anni. I nostri genitori, nonni ecc hanno una prevalenza di anticorpi nei confronti dell'epatite A molto più alta rispetto a noi. Ciò vuol dire che il virus era molto diffuso nel dopoguerra.

### Slide 13 - **EPIDEMIOLOGIA**

E' un'infezione ubiquitaria, diffusa prevalentemente nei paesi in via di sviluppo.

In Italia abbiamo una prevalenza di anticorpi **IgG** contro epatite A che è pari all'85% della popolazione adulta. Ciò significa che il virus circola meno, e di conseguenza i giovani sono più a rischio di contrarre l'infezione perché hanno minore protezione. Quando ci si espone a rischi, quindi, come ad esempio un viaggio in zone a incidenza di HAV elevata, è bene tener presente che esiste un vaccino.

### Slide 14 - **EVENTI IN CORSO DI INFEZIONE DA HAV**

(Schemino di andamento degli indici di infezione di HAV)

C'è innanzitutto il periodo di incubazione di circa un mese per HAV, periodo asintomatico di replicazione virale. Segue la fase sintomatica con ittero e aumento delle transaminasi, della bilirubina, con viremia ancora elevata e il virus è eliminato con le feci. In corrispondenza della fase acuta, per confermare se è effettivamente in atto, i markers elettivi sono le IgM anti-epatiteA, anticorpi che, se tutto va bene, si riducono durante la fase di convalescenza venendo man mano sostituiti da IgG. Possiamo avere chiaramente una fase di sovrapposizione in cui ho contemporaneamente IgM e IgG, ma con gli anni le uniche restanti saranno le IgG che garantiranno immunità a vita.

### Slide 15 - **EPATITE A: DECORSO ED EVOLUZIONE**

Quindi:

Incubazione dura circa un mese, sale la viremia.

Fase acuta dura pochi mesi/settimane, può essere caratterizzata da un aumento massivo delle transaminasi, il quale livello declina rapidamente in pochi giorni fino alla guarigione.

Generalmente le epatiti A si presentano **in forma benigna**, con una percentuale di forme fulminanti infinitesimale, e con una **guarigione prossima al 100%**. E' importante sottolineare che **non cronicizza MAI**.

### Slide 16 - **EPATITE A: DIAGNOSI**

Esistono due marcatori: **HAV-IgM** e **HAV-IgG**. Generalmente non ho falsi positivi dovuti cross-reazioni con altre infezioni. Le HAV-IgM rivelano una fase acuta, le HAV-IgG la guarigione e la sovrapposizione delle due rileva la convalescenza.

### Slide 17 - **PROFILASSI**

Al di là delle norme igienico sanitarie, **esiste una vaccinazione**, che può essere indicata per le persone che si recano in zone dove HAV è endemico.

E' un vaccino iniettato a livello del deltoide e garantisce una copertura nel 100% dei casi, pur considerando lo stato immunitario del paziente (immunodepressi e anziani rispondono peggio).

Consiste di due somministrazioni, tre se la vaccinazione è combinata con HBV.

### Slide 18 - **CHI VACCINARE?**

Il vaccino è consigliato a chi si reca in zone a rischio e ai soggetti a rischio; tra questi vi sono i candidati al trapianto d'organo, i tossico-dipendenti, coloro che hanno rapporti sessuali promiscui, immunodepressi...e così via.

### Slide 20 - **HEPATITIS B VIRUS (HBV)**

Rispetto a HAV, HBV è più complesso. (Riferendosi all'immagine) Questa è una fotografia in cui possiamo riconoscere forme bastoncellari, sferiche e sferico-concentriche. Le varie forme sono dovute al fatto che, durante l'infezione, il virus si replica talmente velocemente che si formano anche particelle difettive. Quelle veramente infettanti sono quelle concentriche (**Particelle di Dane**), in cui vi sono tutti gli elementi del virus.

### Slide 21 - **STRUTTURA HBV**

La struttura di HBV è molto complessa. All'interno ho un nucleo (**Core**) contenente il DNA virale con DNA Polimerasi che ne determina la replicazione. All'esterno ho il cosiddetto **Envelope**.

Tra core ed envelope posso distinguere diversi **antigeni**.

Il primo antigene di HBV scoperto è **HBsAg** (detto una volta antigene Australia), è l'antigene dell'envelope(di superficie) ed è il primo marcatore da cercare per diagnosticare le condizioni di infezione acuta, cronica e di portatore inattivo.

Vi sono poi **HBcAg** e **HBcAg**, che sono antigeni del core.

### Slide 22 - **HBV**

E' un **virus a DNA**, la sua forma infettante è detta **Particella di Dane**.

Il suo genoma è diviso in diverse aree o regioni. La **regione S** codifica per l'antigene di superficie, la **regione C** codifica per gli antigeni del core, quindi C ed E, la **regione X** codifica per una proteina a funzione poco nota e infine la **regione P** codifica per la DNA Polimerasi. Ogni regione è soggetta a mutazioni (NDR regione P deve comunque essere abbastanza conservata o il virus non si riprodurrebbe).

Vi sono diversi genotipi a seconda delle aree geografiche classificati dalla con lettere dell'alfabeto dalla A alla H. **In Italia, il genotipo prevalente è il D**.

### Slide 23 - **DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DELL'INFEZIONE DA HBV**

L'epatite B è diffusa in tutto il mondo, con regioni ove ha alta prevalenza (segnate in rosso), oppure intermedia o bassa. L'Italia è a prevalenza intermedia.

#### Slide 24 – **HBV: EPIDEMIOLOGIA**

Per quanto riguarda l'epidemiologia di HBV, in Italia le cose sono cambiate da quando è stato introdotto il vaccino obbligatorio dal '90 per i ragazzi di 12 anni. Da allora, c'è stata una drastica caduta della prevalenza dell'incidenza dell'infezione: da 24 casi ogni 100.000 abitanti nel 1980 a 1,4 ogni 100.000 nel 2004. C'è stata anche una riduzione dei portatori.

Comunque l'infezione non è eradicata, non tutta la popolazione è stata immunizzata e il vaccino comunque non è accessibile a tutti gli abitanti di tutti gli stati. I serbatoi di infezione permangono, e sono rappresentati da soggetti con epatite acuta, cronica o da portatori cronici.

Un problema di questo virus è che, al contrario ad esempio di HCV o HIV, **ha una rilevante resistenza ambientale**. Di fatto, un HBV presente ad esempio su una siringa lasciata in un campetto, può resistere senza problemi anche 10 giorni.

#### Slide 25 – **CONCENTRAZIONE DI HBV NEI FLUIDI CORPOREI**

HBV ha:

- un'incidenza molto alta nel → **sangue, siero ed essudato**
- una concentrazione media nelle → **secrezioni vaginali, nello sperma e nella saliva**
- basse concentrazioni in → **urine, feci, sudore, lacrime e latte materno**

La sua scarsa presenza nel latte materno implica che il bimbo può essere allattato senza problemi se adeguatamente vaccinato. Comunque, la distribuzione del virus implica che ci si può anche sporcare con delle feci o delle urine (comunque poco auspicabile ndr), ma comunque bisogna stare ben più attenti nel maneggiare oggetti taglienti ad esempio durante operazioni di un paziente infetto. Prima degli anni '90, una via di trasmissione erano anche le sacche di sangue non controllate.

**Altra via di trasmissione, comunque, è la via sessuale.**

#### Slide 26 – **TRASMISSIONE**

Riepilogando, come vie di trasmissione abbiamo:

1. quella **sessuale**
2. quella **verticale**, ossia materno-fetale, ma principalmente nel periodo perinatale
3. quella **parenterale classica**, ovvero attraverso la trasfusione di emoderivati (sangue, plasma, organi infetti o lo scambio ad esempio di siringhe infette)
4. quella **parenterale inapparente**, generalmente tipica di chi convive con infetti da HBV, ad esempio attraverso lo scambio di lamette, forbicine, spazzolini ecc, dove il virus può permanere a lungo; questa trasmissione può avvenire, anche se la cosa è più rara nei tempi moderni, pure attraverso i ferri del dentista o dei tatuatori, ecc..

#### Slide 27 – **EPATITE B: TRASMISSIONE MATERNO-FETALE**

E' una trasmissione prevalentemente **perinatale**, quindi per lo più avviene nel terzo trimestre di gravidanza. La trasmissione **intrauterina** è rara, quella da **amniocentesi** veramente difficile. Il virus è poco concentrato nel **latte materno**, però attualmente i protocolli prevedono l'immediata vaccinazione del bambino se è nota la sieropositività ad HBV della mamma.

#### Slide 28/29 – **MARKERS SIEROLOGICI HBV**

(NDR questo le piace. Dice che è un messaggio di solito poco recepito, ma che è importante nella pratica per capire se il mio paziente mi può infettare o meno)

L'HBV DNA serve solo quando si deve gestire un paziente cronico e valutarne la carica virale e quindi vedere l'andamento dell'eventuale terapia.

**L'HBsAg è sicuramente il marcatore più importante** perché la sua presenza implica un'infezione acuta, oppure il non averlo eliminato e quindi uno stato di infezione cronica o di portatore inattivo. La conferma di avvenuta infezione e della fase acuta della stessa è data dalla **presenza concomitante di HBsAg e di Hbc-IgM**, il che indica che l'infezione è in fase acuta o che è che c'è una riacutizzazione.

Invece, l'**HBsAb**, se compare positivo, indica un'avvenuta sieroconversione, ovvero l'avvenuta negativizzazione di HBsAg e la definitiva guarigione. A questo punto il paziente non è né portatore inattivo, né in stato di infezione cronica.

– Nel caso di vaccino a un pz che abbia attecchito, l'analisi sierologica di questo soggetto evidenzierà solamente HBsAb.

– In caso di infezione acuta, all'indagine sierologica risultano HBsAg e Hbc-IgM positivi.

– Se si indaga con test sierologici un paziente guarito, si otterranno HBsAg negativo, HBsAb positivo e le IgM sostituite dagli **Anticorpi Totali**.

#### Slide 30 – **EPATITE B ACUTA: GUARIGIONE**

- Il **periodo di incubazione**, caratterizzato dall'assenza di sintomi ma dall'attiva replicazione del virus, dura da uno a sei mesi. In questo periodo, nel sangue, trovo HBV DNA, che tuttavia, al di là del costo elevato, non è un buon marcatore, e HBsAg, che è il **primo marcatore** che mi compare nel sangue.
- Dopodichè, nella **fase acuta**, caratterizzata da sintomi più o meno eclatanti e da ipertransaminasiemia e iperbilirubinemia, si ha la presenza dei marcatori IgM anti-HBc, che permettono di fare diagnosi di infezione acuta, più altri come HBeAg.

- Quando l'epatite volge verso **guarigione** (95% dei casi circa), pian piano, durante il periodo di convalescenza, scompaiono le IgM anti-HBc e compaiono invece gli anti-HBc totali; scompare HBsAg e compare il suo anticorpo anti-HBs con conversione da antigene a anticorpo pure dell'antigene E.

Le cose da sapere sono:

- **HBsAg è il primo a comparire.**
- **Se c'è positività per HBsAg dopo sei mesi, non c'è stata negativizzazione del virus** perché non si è sviluppato anti-HBs. In questo caso si possono sviluppare o l'epatite cronica (più o meno attiva) o la condizione di portatore inattivo.
- Le **IgM anti-HBc** vi sono solo in **pazienti con epatite acuta o cronica che si riattiva**. Successivamente scompaiono e restano **gli anti-HBc totali**.

**NB.** Se un paziente ha HBsAg negativo ma IgM anti-HBc positivo, ciò vuol dire che ha avuto l'epatite ed è guarito.

### Slide 31 – EPATITE B: CRONICIZZAZIONE

A distanza di sei mesi, in circolo c'è ancora antigene S e parallelamente anche il virus che si sta replicando. Le anti-HBc totali si sono formate, ma non danno indicazioni sullo stato della malattia, dicono solo che l'infezione c'è stata o c'è sul momento. La sieroconversione dell'antigene E ci può anche essere, ma **quello da controllare è l'antigene S e il suo anticorpo**.

### Slide 32 – EPATITE B: STORIA NATURALE

Se c'è infezione, nel **90-98%** dei casi c'è guarigione. C'è poi un **1-5%** dei casi in cui si ha cronicizzazione e un **1-5%** di portatore inattivo.

La differenza tra cronicizzazione e portatore inattivo, dal punto di vista laboratoristico, non è necessariamente presente. Di fatto, **le transaminasi sono sempre alte nel cronico** e lo sono **solo a volte nel portatore inattivo**.

La vera differenza (a livello diagnostico ndr), sta nell'ecografia o nella biopsia epatica. Nel caso di un portatore inattivo, il danno epatico diretto di fatto non c'è, anche se magari il virus si sta replicando.

Comunque, per distinguere un portatore inattivo da un paziente cronico, al di là della biopsia o dell'ecografia, **si dovrebbero fare controlli seriati una volta al mese per sei mesi** per cercare HBV DNA in circolo. Se l'esame resta negativo o poco positivo, posso definire il paziente come portatore inattivo. L'esame HBsAg e dell'anticorpo non funzionano perché entrambi presentano il primo e non il secondo.

Comunque, con un'epatite cronica, possono volerci (se non c'è cura) anche **20-30** anni per sviluppare una cirrosi epatica con eventualmente epatocarcinoma, insufficienza epatica e morte. Ciò dipende dall'aggressività del virus, dalla presenza di fattori concomitanti come ad esempio altri **virus epatitici** (es HBV-HCV), dall'**alcolismo**, dalla presenza di **HIV** (che ha anche un effetto diretto sul fegato).

Il paziente con epatite B acuta asintomatica, può accorgersi della cronicizzazione molto tardi, poiché le alterazioni degli esami del sangue si riscontrano a distanza di anni. **L'epatite non è una malattia che da segno di se rapidamente**. Il problema dell'epatite B cronica, come d'altronde della C cronica, è che la diagnosi è sovente tardiva.

### Slide 33 – INTERPRETAZIONE MARKERS HBV

Questo è un delizioso riassuntino che sottolinea le differenze fra i vari marcatori a seconda del quadro.

I markers comunque non sempre si comportano da tabella. Ad esempio **HBV che circola nel Mediterraneo, è una variante con una delezione nella regione E**. “Quindi, la fregatura che cos'è? Che è un virus che quando uno lo contrae ha già gli anticorpi **anti-HBe** e **anti-E** (NDR anticorpi localizzati nel suo core) invece dell'antigene E negativo. Questo non vuol dire che è sieroconvertito, vuol dire che il virus è così e ti dà questi marcatori sierologici.” (Testuale NDR)

Purtroppo, questa variante che si chiama “**HBV e Minus**”, frequente nella zona del Mediterraneo, risponde molto peggio alla terapia.

### Slide 34 – EPATITE B CRONICA – TERAPIA (ndr dice che questa slide presenta linee guida non aggiornate)

Generalmente, l'infezione acuta non si tratta, anche perché nella maggior parte dei casi è asintomatica. Si può ospedalizzare il pz se sintomatica, comunque senza trattamento. La cosa da fare è, a distanza di sei mesi, controllare se il paziente sieroconverte o meno. Se ha sviluppato epatite cronica, bisogna decidere se sottoporlo a terapia, valutando il danno epatico con biopsia.

La terapia eradicante si basa sulla **somministrazione di interferone** in associazione eventualmente ad altri farmaci; è una terapia che dura anche parecchi mesi, con una probabilità di riuscita del 40% circa. **Questa è l'unica terapia che può eliminare il virus**. Non è tuttavia una terapia molto gestibile, oltre che di incerta riuscita. Al momento, si usa il cosiddetto **interferone PEG-ilato**, ovvero un farmaco immunostimolante. L'interferone è una citochina normalmente prodotta dall'organismo che, se somministrata, funge da immunomodulatore, andando a interferire con la normale evoluzione dell'infezione, la quale prevede un danno non solo a causa del virus stesso, ma anche dell'ospite tramite una reazione immunitaria anomala. L'interferone è comunque difficilmente gestibile, soprattutto di fronte a fattori che pregiudicano l'eventuale inizio di una terapia, come ad esempio problemi cardiaci, psichiatrici di base, metabolici ed endocrinologici. Tra l'altro, presenta effetti collaterali sia a breve termine che a lungo termine che impongono un controllo settimanale del paziente tramite esami ematochimici.



Vi sono poi **delle alternative** all'interferone, le quali prevedono non l'eliminazione del virus, bensì un ritardo nell'evoluzione dell'infezione.

Si parla ad esempio di **lamivudina, adefovir, antecavir** più altri in fase di sviluppo. Sono farmaci attivi nei confronti del virus, ma funzionano per periodi limitati, perché il virus sviluppa facilmente resistenza. Devono essere somministrati in ordine logico, poiché se sviluppano resistenza a un farmaco si può somministrarne un altro. Non si può dare ad esempio prima l'antecavir e poi la lamivudina, perché c'è il rischio di “bruciarsi tutti i farmaci”.

Questi sono quindi **farmaci che rallentano l'evoluzione dell'infezione bloccando la replicazione virale**, ma **possono non funzionare più una volta che il virus sviluppa resistenza** e ciò implica una sua riattivazione. Di fatto, questi farmaci devono essere somministrati il più tardi possibile per evitare di ritrovarsi a 50 anni senza alcuna alternativa.

Tutto questo vuol dire che: la maggiorparte dei pazienti guarisce dalla fase acuta, ma se invece si sviluppa la forma cronica la situazione è di difficile gestione.

#### Slide 35 – **PROFILASSI**

Bisogna innanzitutto avere

- un **educazione sanitaria**, quindi evitare tutti quei fattori di rischio di trasmissione citati precedentemente:
- Adeguato **controllo dei donatori di sangue**
- **Sterilizzazione** dei presidi medico-chirurgici
- **Evitare pratiche** (Piercing, tatuaggi, agopuntura..) eseguite da personale non preparato
- Evitare la **condivisione di strumenti** taglienti o abrasivi
- Uso del **profilattico** nei rapporti sessuali a rischio

#### Slide 36 – **IMMUNOPROFILASSI ATTIVA**

**Il vaccino per l'epatite B è diverso da quello dell'epatite A.**

– Il **vaccino dell'epatite A** non può essere somministrato a chi ha allergie alle proteine dell'uovo, perché il virus viene coltivato su colture cellulari di uovo; inoltre è un vaccino con virus vivo attenuato.

– Il **vaccino dell'epatite B** non dà invece nessun tipo di reazione locale o meno perché è ottenuto con tecniche di ingegneria genetica e contiene solo l'**antigene S**. Bisogna però sottolineare che vi sono persone che per problematiche genetiche proprie non rispondono bene al vaccino.

Il problema è che, pur essendo dal '90' obbligatorio il vaccino, generalmente i pazienti non sono sottoposti all'analisi dei markers per vedere se presentano gli anticorpi. Si dà per scontato che tutti sviluppino gli anticorpi, ma una piccola percentuale non risponde. In questi casi si può provare un secondo ciclo vaccinale.

I controlli per i markers devono essere fatti subito dopo la vaccinazione, e **il titolo minimo protettivo è 10 mUI/ml**. Nel tempo questo titolo si abbassa. Ciò non è un problema dal punto di vista dell'immunizzazione, poiché se c'è stata sierconversione dopo il primo ciclo vaccinale, il paziente è coperto lo stesso. Il problema si ha quando i controlli per i markers si fanno molti anni dopo il vaccino, poiché è impossibile stabilire se c'è stata risposta o no.

#### Slide 37 – **CATEGORIE A RISCHIO**

Le categorie a rischio sono gli **operatori sanitari**, i **tossicodipendenti** attivi che scambiano le siringhe e **chi non usa protezioni** nei rapporti sessuali a rischio.

#### Slide 38 – **VACCINO**

Si somministra in **tre dosi**, una a tempo zero, la seconda dopo un mese e la terza dopo sei mesi dalla prima somministrazione.

Esiste anche un **vaccino A+B** che segue lo schema vaccinale per la B. (ricorda: vaccino per epatite A sono due somministrazioni).

L'efficacia è alta nei neonati ma perde di efficacia con l'aumentare dell'età; dipende inoltre dall'immunità del paziente.

**Domanda 1:** “Al bambino neonato di madre infetta, quando si fa la vaccinazione?”

**Risposta:** “Se si sa che la madre è HBsAg positiva, si fa la vaccinazione alla nascita e si segue lo schema generale di somministrazione. Inoltre, insieme alla prima dose, si somministrano le gammaglobuline.”

**Domanda 2:** E l'immunoprofilassi passiva che lo protegge?

**Risposta:** “L'immunizzazione con immunoglobuline si fa comunque, perché non si può sapere quale sia il contatto al momento del parto. L'immunoprofilassi passiva è quindi obbligatoria nel caso di madre infetta. Il problema si riscontra quando arrivano madri con sierologia ignota, il cui figlio, secondo protocollo, si tratta comunque con immunoglobuline.”

#### Slide 39 – **IMMUNOPROFILASSI PASSIVA**

La somministrazione di immunoglobuline è consigliata a chi lavora in sanità ed è soggetto a un incidente professionale a rischio come ad esempio tagliarsi con i ferri chirurgici. Prima si deve capire qual'è lo stato anticorpale della persona che ha avuto l'incidente. Vengono poi somministrati le immunoglobuline e in attesa di avere i risultati in mano si può aspettare anche qualche giorno.

Nel neonato sono consigliate al momento del parto.

Nel caso di esposizione accidentale viene fatto un prelievo in pronto soccorso per valutare gli anticorpi e l'antigene, vengono somministrate le immunoglobuline e la prima dose di vaccino.

#### Slide 41/42 – HEPATITIS DELTA VIRUS/ EPATITE D

HδV è un **virus difettivo, da solo non esiste**. E' in grado di infettare solo le persone con **concomitante infezione di HBV** (acuta o cronica), poiché utilizza come antigene di superficie **HBsAg**. E' un **virus a RNA** che presenta un **antigene δ** (del core ndr) ricercato in sierologia. Il serbatoio di infezione sono i soggetti con appunto un'infezione acuta o cronica di HBV. Le modalità di trasmissione sono uguali a quelle di HBV e i soggetti più a rischio sono i tossicodipendenti e i conviventi di persone che presentano la doppia infezione. Non è molto frequente, ma si calcola che il 5-10% dei portatori di HBsAg abbiano coinfezione di HδV.

#### Slide 43 – EPATITE D: MODALITA' D'INFEZIONE

Si può avere una coinfezione o una superinfezione. La differenza tra le due sta soprattutto nell'evoluzione della malattia. Nella **coinfezione** si avrà un'infezione simultanea con quadro clinico più eclatante nel momento dell'infezione acuta, ma con un rischio minore di cronicizzazione.

Nella **superinfezione**, quindi nel caso di pazienti portatori cronici di HBsAg, vi sono forme che evolvono più frequentemente nell'epatite cronica severa.

#### Slide 44 – EPATITE D

I marcatori per fare diagnosi sono **IgM** e **IgG**, esattamente come per epatite A.

Un classico caso che deve far sospettare un'infezione da HδV è una riacutizzazione di infezione in pazienti con nota epatopatia cronica da altri virus.

#### Slide 45/46 – HEPATITIS C VIRUS (HCV)

HCV è un virus semplice; è **a RNA** ed è poco resistente al di fuori dell'organismo. Il serbatoio di infezione sono i portatori cronici o chi ha un'infezione acuta.

La trasmissione è tramite **via parenterale classica o inapparente**, la **via sessuale** è molto poco frequente, anche se non si può definirli pari a zero, e così la **trasmissione verticale**.

Il virus è stato scoperto nel 90-91, facendo capire quale fosse la causa primaria di infezioni epatitiche post trasfusionali.

#### Slide 47 – HCV: GENOTIPI

HCV è un virus che muta molto rapidamente. A seconda della variazione, si può classificare secondo la classificazione di Simmonds del 93, la quale lo suddivide in genotipi, sottotipi e varianti. Vi sono diversi genotipi che differiscono per un 30% delle sequenze nucleotidiche; all'interno di un genotipo posso identificare i vari sottotipi e all'interno di uno stesso sottotipo, altre varianti di specie.

Chiaramente, ciò rende molto ardua la preparazione di un vaccino efficace e altrettanto di una terapia.

#### Slide 48 – HCV

L'eterogeneità genetica e la capacità di mutare di HCV gli conferiscono caratteristiche di:

- **cronicizzazione**
- capacità di **reinfezione**
- **scarsa efficacia terapeutica**
- **difficile allestimento di vaccini**.

Il vaccino non c'è! Va incontro a cronicizzazione molto più spesso dell'epatite B e le reinfezioni sono appunto date dall'estrema variabilità tra un virus e l'altro.

#### Slide 49 – HCV: GENOTIPI

I genotipi non influiscono sulla gravità della malattia, ma è invece utile saperlo per capire la risposta alla terapia. In Europa, e anche in Italia, il genotipo più frequente è l'1, in particolare **1A o 1B**, ed è quello che fra tutti **risponde peggio alla terapia**.

#### Slide 50 -EPATITE C: EPIDEMIOLOGIA

HCV è diffuso in tutto il mondo; si calcola che le persone portatrici o affette da epatite cronica siano 200 milioni nel mondo e 1,5 milioni in Italia.

I fattori di rischio di trasmissione sono già stati citati, da ribadire è la difficoltà della trasmissione sessuale. La trasmissione è chiaramente più facile tra conviventi, ma di base l'epatite C era stata definita la malattia del post-trasfusionale o dei tossicodipendenti.

#### Slide 51 – TRASMISSIONE MATERNO-FETALE

La prof salta questa slide definendola "arcaica".

## Slide 52 – HCV FATTORI DI RISCHIO

Il fattore di rischio principale era ed è la tossicodipendenza. Gli altri fattori sono sempre stati più controllati.

## Slide 53 – EPATITE C ACUTA: GUARIGIONE

Per quanto riguarda i marcatori di epatite C, c'è solo un tipo di anticorpo che non è nemmeno definito come IgM o IgG: ci sono **solo anticorpi anti-HCV**. Ciò non è molto utile ai fini diagnostici, poiché se il paziente risulta positivo agli anti-HCV, non si può determinare lo stadio della malattia, se c'è stata o c'è tuttora, se è in uno stato cronico o acuto.

All'inizio dell'infezione, comunque, ho quasi sempre il periodo asintomatico durante il quale il virus si replica; questo periodo di incubazione è meno lungo di quello di HBV, ma è comunque dell'ordine di 1-5 mesi. Durante **l'infezione acuta**, man mano che avanza si troveranno nel sangue gli **HCV RNA** e gli **anticorpi**, i quali sono presenti a prescindere dalla guarigione o dalla cronicizzazione.

## Slide 54 – EPATITE C: CRONICIZZAZIONE

In caso di epatite cronica C, si hanno delle **fasi alternate di picchi viremici**, durante le quali le transaminasi si alzano. Per capire se un paziente ha l'epatite C cronica, devono quindi **studiare gli HCV RNA**.

## Slide 55 – EPATITE C: STORIA NATURALE

L'85% dei pazienti affetti da epatite C cronicizza. C'è un'evoluzione verso cirrosi, epatocarcinoma e insufficienza epatica. Se non sono presenti altri fattori aggravanti come l'HIV, HBV o l'alcoolismo, la cronicizzazione è a lenta evoluzione (credo ndr).

## Slide 56 – EPATITE C: ALGORITMO DIAGNOSTICO

Se c'è sospetto di epatite C, si fa un test di screening **ELISA** enzimatico. Se è negativo, ci si ferma, altrimenti si fa un test di conferma, **immuno-BLOT** con ricerca delle proteine specifiche del virus. Se anche quest'ultimo test è positivo, si ricerca **HCV RNA per la conferma**. Se quest'ultimo test è positivo, si deve procedere con una **biopsia** per valutare la gravità del danno epatico e quindi decidere la **terapia**.

## Slide 57/58 – EPATITE C: MARKERS DIAGNOSTICI

Il genotipo è utile solo per capire se un dato tipo di HCV è responsivo alla terapia. La somma della genotipizzazione, della biopsia e della storia clinica del paziente porta infine alla decisione terapeutica.

## Slide 59 – EPATITE CRONICA C: TERAPIA

Fino a pochi mesi fa, le uniche alternative erano queste (quelle della slide).

Anni fa non c'erano molte terapie, ma poi si scoprì che l'associazione dell'**interferone PEG-ilato con la ribavirina** può portare dei successi con percentuali variabili a secondo del genotipo. Solitamente, in caso di infezione da **genotipo 1**, il successo si ha nel 45% dei casi. I **genotipi 2** rispondo fino anche a un 90% e i **genotipi 3**, che tendono alla fibrotizzazione, arrivano a un 79%.

**DOMANDA:** “Cosa vuol dire Interferone PEG-ilato?”

**RISPOSTA:** “L'interferone è un immunomodulatore. Inizialmente si somministrava non PEG-ilato, ma presentava svariati effetti collaterali (es. sindromi similinfluenzali) e doveva essere somministrato diariamente; ciò era chiaramente difficile da accettare per un paziente. Con la PEG-ilazione (aggiunto il polietilenglicolo), l'interferone ha subito una riformulazione per cui è divenuta possibile la somministrazione settimanale con un aumento della compliance dei pazienti. In ogni caso si tratta di terapie lunghe, che arrivano a 6 mesi per i genotipi 2/3 e un anno per il genotipo 1.”

A fianco dell'IFN PEG-ilato, si somministra la **Ribavirina**, un farmaco antivirale che come principale effetto collaterale dà anemizzazione. Altri farmaci hanno altri effetti collaterali come leucopenizzazione e alterazione di enzimi epatici. Sono comunque terapie lunghe e che prevedono controlli settimanali per anche un anno.

Al momento ci sono comunque nuovi farmaci antivirali, che secondo protocollo al momento sono utilizzati solo in pazienti con cirrosi HCV-correlata, che si chiamano **Voceprevir** e **Telaprevir**; sono essenzialmente inibitori delle proteasi da aggiungere alla **terapia Peg-IFN+Ribavirina**, e portano a percentuali di successo maggiori. Sono comunque in studio dati i loro effetti collaterali e il paziente deve essere screenato a fondo sia prima di essere messo in terapia, sia durante la stessa, poiché vi può essere un'anemizzazione forte con perdita di 2-3 punti di emoglobina nel giro di 24 ore.

**Altri inibitori delle proteasi** già in uso negli USA, e forse introdotti in Italia entro 6 mesi, sembra non abbiano effetti collaterali e potrebbero essere usati in pazienti non ancora cirrotici per procrastinare il più possibile la terapia standard.

## Slide 60 – PROFILASSI

**Il vaccino non c'è!**

Per evitare l'infezione bisogna evitare i fattori di rischio, che sono comuni a quelli dell'epatite B.

Non vi sono nemmeno le immunoglobuline umane; se c'è il rischio di essere entrati in contatto col virus ad esempio da un paziente, l'unica cosa possibile da fare è un controllo continuo per 6 mesi/un anno per capire se si è sviluppata l'infezione acuta.

## Slide 61/62/63 – HEPATITIS E VIRUS & HEV

L'epatite E non è molto diffusa in Europa, poiché la via di trasmissione è quella oro-fecale. E' molto simile all'epatite A. HEV è un **adenovirus a RNA**, si trasmette per **via oro-fecale** e forse in altri modi come le **vie parenterale classica e inapparente**, ma ciò è da provare. La sorgente d'infezione sembra essere **l'acqua contaminata**.

#### Slide 64 – **DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DI EPATITE E**

La malattia è diffusa soprattutto in Africa e nel Sud Est Asiatico. Ciò implica una certa attenzione igienico sanitaria quando si visitano quelle zone.

#### Slide 65- **EVENTI IN CORSO DI EPATITE E**

Per quanto riguarda i markers sierologici, ha lo stesso andamento dell'epatite A. Avremo quindi **IgM** durante la fase acuta e **IgG** che le sostituiscono gradualmente.

#### Slide 66 – **EPATITE E: DECORSO ED EVOLUZIONE**

C'è da sottolineare che esistono casi di **epatite E fulminante** quasi sempre letali, che colpisce essenzialmente le donne gravide. Il motivo di questa forma con bersaglio così specifico non è noto.

Il periodo di incubazione è di **30-40 giorni**.

Tranne che nel caso di donne gravide, l'infezione è per lo più asintomatica e il sistema immunitario garantisce completa protezione.

**DOMANDA:** "Qual è la differenza tra parenterale classica e inapparente?"

**RISPOSTA:** "Per **classica** si intendono emotrasfusione con sacche infette, tagli con bisturi o aghi infetti, trapianti d'organo da pz infetto. Si parla di **inapparente** per pazienti che inizialmente avevano l'epatite e non si capiva come la prendessero. Per inapparente si intende contratta tramite l'uso di oggetti da casa taglienti, che possono ferire anche senza magari rendersene conto. Vi sono poi incluse anche quelle contratte con gli aghi dei tatuaggi."

\*\*\*

---

## Lezione di Malattie infettive del 6/11/2013 (1)

---

Lezione vuota.

### **Lezione del 06/11 del corso di Malattie Infettive**

Sbobinatore: Sileno Mondin

Professore: Ettore Concia

#### **INFEZIONI DEL VIAGGIATORE**

Questo argomento dovrebbe interessare tutti voi sia come medici, che in prima persona. Ciò che colpisce è che la gente che viaggia non ha idea di dove vada a finire, anche a causa dei media che, in generale, danno solo le informazioni che vogliono: in alcuni posti ci sono gravi epidemie in atto, e i giornali non ne parlano. In questo momento c'è un'epidemia di colera in Messico, ma sono convinto che a nessuno di voi abbiano detto nulla. Un altro esempio è Haiti: fu colpita da un terremoto qualche anno fa, e saltò il sistema che era già un sistema povero, questo provocò un'epidemia di colera che dura tuttora, che ha colpito 679.637 persone. Nella Rep. Dominicana, che è poco distante, ci sono stati 31.020 casi di colera, poi l'epidemia si è trasferita a Cuba (e nessuno ne sa niente, quindi molti vanno tranquillamente senza conoscere i rischi) con 670 casi. In quella zona quindi ci sono circa 700.000 casi di colera. La mancanza di informazioni è un po' il problema di tutte le malattie del viaggiatore: è quindi giusto, in caso di viaggi, informarsi sulle malattie presenti nell'area dove stiamo andando.

#### **Caso clinico:**

Un uomo, che gode di buona salute, va in pronto soccorso perché è astenico, ha iperpiressia, artromialgie, cefalea. È stato ad Haiti, lì ha avuto diarrea, prima di partire ha fatto una vaccinazione per la tifoide, quindi era stato gestito bene. Ha un rash morbilliforme, non pruriginoso, (*il prof si mangia le parole NdR qualcosa normale?*). Tenete presente, che se il paziente è andato in Kenya una settimana prima lo riferisce, se invece è passato qualche tempo non ve lo dice, a meno che voi non facciate un'anamnesi accurata, e glielo chiediate. Quindi fa una serie di esami, lui ha 3000 globuli bianchi, quindi sembra un virosi, ha le piastrine un po' basse, una PCR non *contestualmente* elevata (*si mangia un po' le parole NdR*), il paziente ha la Dengue. La Dengue è un malattia per ora ignota a molti che c'è in tutto il mondo. È una malattia virale non grave ma non prevenibile, altre lo sono.

Il mondo ormai è un villaggio globale, viaggiano 50.000.000 di persone, e spesso si va da sistemi socio-sanitari di alto tenore, a sistemi dove funziona meno l'aspetto sociale, l'aspetto del controllo del cibo, dell'ambiente, ecc. Un esempio emblematico è stato quello di un gruppo di medici, che sono andati ad un congresso in Tibet, una volta lì sono andati in una zona dove c'era l'acqua stagnante, una volta tornati a casa (U.S., Francia, UK), tutti si sono presi la leptospirosi. La leptospirosi è una malattia che una volta era molto frequente anche qui in Veneto, era la malattia delle monda riso, che stavano in acqua a piedi nudi per periodi lunghi, adesso è quasi scomparsa. L'aspetto singolare comunque è il fatto che questi si sono infettati in un posto e hanno sviluppato la malattia in 3 o 4 continenti diversi.

Quindi è vero che siamo un villaggio globale, noi potremmo vedere in qualunque posto del mondo la malattia più stramba. Tant'è vero che sono previsti due posti in Italia, a Roma e a Milano, centri per la gestione di malattia molto gravi, come la febbre di Marburg o quella di Lassa, che sono due malattie emorragiche virali della zona del Congo. La Lassa fever fu scoperta per la prima volta nel '73, e morirono tutti i malati, tutti i medici, e tutti gli infermieri. Poi alla fine la cosa si attenuò, e si scoprì che non è letale a quei livelli, (*è silente per l'80% dei casi, e nei casi sintomatici/ospedalizzati la mortalità è del 15% NdR*). Si capisce però che se qualcuno ha la febbre di Lassa non posso metterlo in un normale reparto, neppure in un reparto come quello di Malattie Infettive di Borgo Roma, che pure ha tanti pregi. Quindi esistono questi posti, dove nel dubbio di questi virus ad alta patogenicità,

il malato deve essere messo in una bolla, tale per cui, né medici né infermieri si avvicinano. Fino ad adesso non è arrivato nulla di particolare, ma prima o poi probabilmente arriverà.

*(Slide Gli attori in gioco)* I fattori in gioco sono il viaggiatore: ad esempio una donna gravida corre più rischi di una non gravida, un cardiopatico è meglio che non vada sul Kilimangiaro a fare le escursioni. Il luogo, perché è diverso andare a Nairobi città, rispetto ad andare a fare trekking con la tenda in giro per la savana o la foresta, che dà qualche problema in più. Poi c'è il medico, che dovrebbe essere competente, ma non è così; ci sono quindi dei centri, come il programma Edisan, che fa riferimento all'istituto Pasteur di Parigi, che ogni 15 giorni mandano la situazione di ciò che succede nel mondo agli abbonati. Come i casi di colera ad Haiti e dintorni, o quello di oggi parlava di due casi di rabbia nei Paesi Bassi. L'OMS che è preposta a segnalare tutte le epidemie, può dire solo quello che lo stato in questione segnala: ad esempio in Marocco ci fu un'epidemia di colera, ma il Marocco decise di non renderlo pubblico per non danneggiare il turismo, e l'OMS non ha potuto segnalare. C'è anche il sito del Ministero degli Esteri "Viaggiare sicuri", dove paese per paese, vi dice per grandi linee qual è la situazione socio-sanitaria, anche se non è aggiornata.

La profilassi è fondamentale: se andate a fare un viaggio in Africa, dovete fare una profilassi per la malaria, e dovete portarvi dietro qualche farmaco.

Questa tabella (*slide con tabella*) dell'OMS, ci dice che su 100.000 abitanti un numero rilevante ha problemi sanitari, qualcuno si sente malato, va dal medico, viene ospedalizzato, viene rimpatriato in aereo e qualcuno muore.

Quali sono le malattie infettive? Il 30-80% ha la diarrea, la cosiddetta diarrea del viaggiatore. Quindi bisogna sapere cos'è, e visto che la prendono tutti, saper auto trattarsi: portarsi quell'uno o due farmaci che consentano di gestirsi, in quanto non è sempre facile trovare là la medicina. L'1% se va in un zona endemica si prende la malaria, che in generale è una malattia banale, che però può essere una malattia di una certa gravità. Altre malattie frequenti sono epatite, gonorrea, morsi da cane, il tifo, l'HIV, ecc.

### **Viaggi e rischi per la salute**

*(slide Rischi legati all'ambiente)* Ci sono rischi legati all'ambiente: uno è il famoso jet lag (lo scombussolamento del ritmo sonno-veglia trattabile con la melatonina). Poi l'altitudine: uno che è cardiopatico è meglio non faccia escursioni in alta montagna. Calore, umidità e insolazioni: qui basta il buon senso. Poi ci sono insetti che possono far prendere a un viaggiatore una serie infinita di malattie, come malaria, encefalite, Dengue, ecc. Morsi di animali, bagni (*riprende il caso precedente dei medici che hanno preso la leptospirosi*), incidenti stradali.

*(slide Rischi legati ad alimenti e bevande)* Per quanto riguarda la diarrea del viaggiatore ci sono modi per prendersela, come mangiare cibi contaminati, o in cui si è interrotta la catena del freddo.

Bisogna fare attenzione all'epatite A perché chi è di qualche generazione più vecchio probabilmente l'ha già avuta ed è coperto, mentre tra i ventenni al massimo un 5% ha la sierologia positiva, dal momento che sono migliorate le condizioni socio-sanitarie; quindi è meglio, nel caso in cui un soggetto sia negativo, fare il vaccino se si ha intenzione di andare in giro per il mondo. L'epatite A è una malattia tutto sommato banale, salvo quell'1% dei casi che evolve in epatite fulminante e muore a meno di essere trapiantati.

Per l'epatite E non c'è vaccino, quindi non c'è molto da fare; il tifo una volta colpiva grandemente anche in Italia, poi appena hanno fatto gli impianti idrici e le fognature è sparito.

*(slide Rischi legati al comportamento)* Poi c'è il comportamento: purtroppo esiste il turismo sessuale che porta a epatite B, sifilide, gonorrea, AIDS, condilomi, infezioni da clamidia, ecc.

*(slide Le infezioni del viaggiatore al ritorno)* Quindi cosa succede al ritorno? Spesso la gente ha febbre, che è un sintomo tra i più frequenti di infezioni respiratorie, diarree, ecc. *(slide tabella Physical finding)* Poi se diventa giallo questo vi dà un'ipotesi: o ha l'epatite, o la febbre gialla, o la leptospirosi (che è una malattia ittero-emorragica, che colpisce sia fegato che rene); un soggetto che ha rash può avere la Dengue, tifo, ecc. Questo è orientativo.

*(slide Tempi di incubazione di alcune cause di febbre al ritorno dai tropici)* Ci sono poi malattie che hanno incubazione breve, ad esempio la Dengue si sviluppa a 10 giorni dal rientro massimo; la meningite ha un'incubazione lenta. Ci sono, per alcune malattie, incubazioni molto lunghe: la malaria può venire dopo anni dopo che è stata contratta, perché il plasmodio entra nell'epatocita e se ne sta buono e tranquillo in quell'ambiente. Dei casi di schistosomiasi, l'amebiasi epatica, malattia di un certo rilievo, la tubercolosi. Quindi un consiglio è che, quando si visita un malato, chiedere sempre se è stato all'estero nell'ultimo anno.

### **La diarrea del viaggiatore**

È un disordine di origine alimentare che si presenta quando andiamo a mangiare dei cibi che contengono dei batteri (sostanzialmente E. coli) a cui noi non siamo abituati. Si dice sia presente un gradiente nord-sud, quindi se un italiano va in Africa ha un rischio di prenderlo, ma anche uno svedese che viene in Italia ce l'ha. Nessuno è esente dal rischio della diarrea del viaggiatore con variazioni del rischio in base allo stato di partenza e destinazione (*slide Misura del rischio*). Ci sono vari nomi per indicarlo (anche caratteristici e fantasiosi).

*(slide Gradi di serietà della diarrea)* La sintomatologia è la più banale del mondo con poche scariche con poca o nessuna febbre nella gran parte dei casi; raramente si sviluppa una forma più grave con 10 scariche al giorno, febbre e sangue nelle feci (se data dalla shigella). Uno che ha 3-4 scariche non prende nessun farmaco, è inutile curare i sintomi, ma bisogna curare la malattia: la diarrea è una forma di difesa dell'organismo per espellere i microrganismi e le tossine. Soprattutto non date gli antidiarroidici (il famoso Imodium), poiché questi bloccano le scariche e l'ammalato si tiene dentro batteri e tossine. Al limite si può dare antibiotico e antidiarroidico, ma non antidiarroidico da solo. Se anziché 3 scariche ne faccio 10, a quel punto il malato si disidrata: se è un adulto normopeso i rischi sono minimi, ma per un anziano o un bambino il rischio è notevolmente aumentato.

### **Le cause**

*(slide Diarrea del viaggiatore: eziologia)* Le cause sono molte: la prevalente è l'E. Coli enterotossigeno (ETEC) il quale è un ceppo particolare (solitamente presente nella flora intestinale) che ha acquisito un plasmide che gli fa produrre una tossina simile (ma molto meno attiva) a quella del colera. Poi ci sono shigelle, salmonelle, i rotavirus, ecc. Le cause sono mille, quindi nessuno pensi di fare una diagnosi eziologica, o il laboratorio sarebbe carico di lavoro per niente, la diagnosi è di tipo clinico. Di solito sono forme di diarrea che si autolimitano, ma se la diarrea persiste oltre i 10-15 giorni va cercata la presenza di parassiti: la diarrea

cronica è da parassiti. È necessario ricordare che se si manda una coprocoltura in laboratorio bisogna specificare, se desiderato, la ricerca di parassiti.

### **I sintomi**

I sintomi sono gas, fatica, crampi, i soliti disturbi gastrointestinali.

### **Terapia**

(slide *Diarrea del viaggiatore: terapia*) Reidratarsi per mezzo di bustine reidratanti, se sono due o tre scariche basta bere un po' di tè. Inibitori della motilità solo se associati ad un antibiotico o se le scariche sono numerosissime. L'antibiotico, soprattutto nelle forme moderate-gravi, il farmaco più attivo (da aggiungere ai farmaci di cui disporre in caso di viaggio all'estero) è la ciprofloxacina in compresse da 500 mg due volte al giorno per 3 giorni. Una volta si usava i Bactrim che ora ha perso attività.

### **Profilassi**

(slide *Diarrea del viaggiatore: indicazioni alla chemioprolifassi*) Volendo in alcuni settori si può fare una profilassi. La profilassi dev'essere presa in considerazione da chi fa uso di inibitori di pompa, in quanto alzano il PH dello stomaco, quindi è necessaria una carica batterica inferiore per dare infezione. Si può considerare in un immunodepresso, nel diabete. Volendo anche atleti, uomini d'affari. Il consiglio comunque resta farne il meno possibile. Va fatta, per esempio, se si parte in qualche area colpita da colera a scopo umanitario, ma non per il viaggiatore comune. (slide *Obiezioni alla chemioprolifassi*) L'uso di marijuana modifica il PH intestinale, quindi se si viaggia si consiglia di smettere di fumare in quel periodo.

### **COLERA**

Il colera è una malattia che si crede appannaggio del passato: l'ultima epidemia che si ebbe in Italia fu nel '73 in Puglia. (slide *Colera: epidemiologia*) Il colera è causata da un vibrione, endemico in molti paesi, in quanto è costantemente presente in Africa, nel sud est asiatico, alcune zone dell'America del sud e India. È una malattia umana, il vibrione ha un *reservoir* nei portatori che stanno benissimo, è quindi difficile bloccare un'epidemia in quanto è difficile individuare i portatori.

(slide *Modalità di trasmissione*) La trasmissione è alimentare, acqua o cibi contaminati da feci eliminate dal malato o dal portatore. Il soggetto malato elimina  $10^{10}$  vibrioni, mentre il portatore asintomatico ne elimina meno.

(slide *Colera: clinica*) La diagnosi clinica si pone una sintomatologia con 50 scariche al giorno; le feci non hanno nessun odore, in quanto l'epitelio intestinale non è minimamente leso. La tossina che penetra fa buttar fuori acqua e elettroliti. La diarrea si chiama ad acqua di riso perché questi ammassi che sembrano riso sono ammassi di vibrioni. Il malato si presenta con la cosiddetta "faccia da mummia", ed è freddo perché nulla passa nel sangue (non ci sono pirogeni). Quindi il malato è lucido fino alla fine e purtroppo può morire.

(slide *Colera: diagnosi*) La diagnosi è clinica in ambito di epidemie in atto, altrimenti si fa la copro coltura.

(slide *Colera: terapia*) Dà disidratazione, quindi la terapia è l'idratazione massiccia, possibilmente venosa (è difficile far bere 10 litri di acqua al giorno), perché se uno perde 10 litri di acqua al giorno muore. La diagnosi è clinica in ambito di epidemie in atto, altrimenti si fa la copro coltura. Volendo ci sono gli antibiotici: le tetracicline vanno benissimo, ma l'antibiotico non serve tanto a guarire il malato, ma serve a spezzare la catena epidemiologica. (slide *Oral cholera vaccine*) Adesso c'è un vaccino, che non è la fine del mondo: ha un'efficacia protettiva del 85-90% nei 6 mesi, poi, a poco a poco, cala. Quindi effettivamente oggi un operatore sanitario che va in qualche area colpita deve fare il vaccino, e deve fare la profilassi.

### **Regole per prevenire le malattie trasmesse da alimenti e bevande:**

- Bere latte pastorizzato
- Cuocere i cibi
- Consumare subito dopo la cottura
- Conservare in frigo gli alimenti
- Riscaldare ad alta temperatura
- Igiene delle mani
- Pulire e lavare con l'acqua
- Evitare contatti tra crudi e cotti
- Non usare ghiaccio (può derivare da acqua contaminata)
- Evitare molluschi e frutti di mare
- (buonsenso)

### **Malattie da puntura di insetti**

- Malaria (prevenibile)
- Dengue (non prevenibile)
- Febbre gialla (prevenibile)
- Encefalite giapponese (prevenibile)

### **LA MALARIA**

Un malariologo famoso, Nick White, una volta disse che la malaria è una malattia così frequente che, quando qualcuno torna da un'area endemica, se presenta febbre deve essere messo sotto esame per malaria, qualunque sia la sua sintomatologia.

*(slide Malaria: epidemiologia)* Colpisce 90 paesi al mondo, più del 42% della popolazione è a rischio e ci sono da 300 a 500 milioni di casi. Come si risolverà? Da noi è stata debellata negli anni settanta; ha devastato alcune zone, ad esempio in Sardegna ha fatto danni inimmaginabili. C'è anche un'ipotesi che correla l'attuale epidemia di diabete in Sardegna con la selezione naturale che ha in parte reso la razza sarda relativamente indenne dalla malaria. Questo riassortimento genetico ha determinato però un "buco" da un'altra parte (*geni per la resistenza del diabete NDR*). Lo stesso sta succedendo in Burundi, c'è un'epidemia di diabete spaventosa. Attualmente c'è la fondazione Bill Gates che sta impiegando enormi capitali per tentare di fare un vaccino per la malaria, che ormai è in fase avanzata; non è un grande vaccino, perché funziona nel 50-60% dei casi, però 50-60% su 300-500 milioni di casi sarebbe un grande successo. La fine di qualunque malattia infettiva è solo nel vaccino. Non ci sarà mai nessuna terapia medica che elimina una malattia infettiva.

*(slide Malaria: endemic area, cartina geografica)* La malaria colpisce l'Africa, soprattutto sub sahariana, America del sud, India, ecc. Non solo c'è la malaria in queste zone, ma c'è anche la resistenza alla cloroquina: questo era un farmaco che funzionava proprio bene e fu aggiunta nel sale da cucina, per fare una cloroquinizzazione di massa; il risultato fu che forse qualche caso di malaria fu evitato, ma saltò la copertura della cloroquina. Quindi ogni tanto si fanno cose sbagliate a fin di bene.

*(slide Specie)* Ci sono varie specie di plasmodio, prima erano 4, adesso se n'è aggiunta una che si pensa collegata alle scimmie. Il vero problema è la m. falciparum che è quella che ammazza (soprattutto i bambini africani), le altre no. L'Africa è il punto nodale, però c'è un po' dappertutto.

*(slide Malaria di importazione)* I casi di malaria del viaggiatore sarebbero sui 10-30 mila l'anno, quindi è banale. *(slide grafico Casi di malaria importati in Italia)* In Italia, mentre vent'anni fa erano gli italiani turisti ad ammalarsi, adesso la prevalenza è nelle persone di colore. Perché? Perché prendete un immigrato da una zona endemica, che quindi è stato esposto continuamente in patria, per cui se è sopravvissuto in età adulta ha una sorta di immunità (preimmunità). Poi una volta venuto in Italia, sta qui 3-4 anni, perde la preimmunità per mancanza dell'effetto booster (non viene punto dalla zanzara qui) e torna a trovare amici e parenti. Qui viene punto e viene contagiato dalla malaria. Il problema è che nella cultura dell'africano la profilassi non c'è, quindi è un problema del sistema socio-sanitario "Italia" creare una cultura della profilassi nell'africano che torna in Africa.

*(slide Quadro clinico della malaria non complicata)* Il quadro della malaria comprende una febbre soprattutto, cefalea, splenomegalia, artromialgia e altre mille cose.

*(slide Fattori di rischio)* Se non ci sono fattori di rischio, si può evitare la profilassi. Il consiglio è comunque di portarsi dietro un farmaco (si consiglia meflochina) e se vi viene la malaria si auto tratta. Bisogna considerare anche che nello stesso paese ci sono le zone malariche e quelle non malariche: la zanzara non vive sopra i 1500 metri, quindi se il soggiorno è a livello del mare c'è un rischio maggiore rispetto a stare in quota. Altro fattore da considerare è la stagione, secca o umida.

*(slide Strategie di profilassi)* La chemiopprofilassi è bene farla se il viaggio non dura più di un mese, se devo stare 6 mesi/un anno ci si prende la malaria e si cura. Il farmaco deve essere usato prima, di modo che una volta arrivati lo abbiate nel sangue. *(slide chemiopprofilassi)* I farmaci da usare sono 3 o 4: la più usata è la meflochina, la doxiciclina e la tetraciclina per alcune zone e il malарone è un altro tra i più usati. Per la meflochina lo schema è, una settimana prima di partire ne prendo una compressa, e una compressa alla settimana per tutto il viaggio e per 4 settimane seguenti. Ci sono degli effetti collaterali, soprattutto gastrointestinali: se presa a stomaco vuoto provoca vomito per 3 giorni, può dare allucinazioni. C'è chi preferisce l'atovaquone *(controllare sulle slide)*: va preso una compressa al giorno anche prima della partenza e solo per 7 giorni, è comunque meglio tollerato. Poi ci sono le tetracicline, da utilizzare solo in alcune zone dove c'è multi resistenza, perché queste hanno una serie di effetti collaterali come fotosensibilizzazione, diarrea, vaginiti, e soprattutto non si possono usare nei bambini. Per i bambini c'è il problema perché non ci sono le dosi pediatriche e si deve dividere una compressa in frazioni troppo piccole (1/8 di compressa per esempio). Usare vestiti coprenti e chiari, non usare profumi, usare zanzariere, piretroidi.

Le zone a rischio sono quelle dove c'è il falciparum, che c'è dappertutto, soprattutto in Africa. Ci sono anche resistenze ai farmaci *(slides cartine Chemioresistenza)*, soprattutto in Vietnam, Cambogia.

### **Febbre Dengue**

La Dengue è una malattia febbrile, un arbovirus, trasmesso da una zanzara e fino a poco tempo fa sconosciuta.

*(slide cartina Countries areas at risk)* Vedete ci sono 100.000.000 (cento milioni) di casi all'anno, e se ne vedranno sempre di più. A Verona c'è una buona microbiologia che fa la sierologia della Dengue (a Milano non c'è), e se qualcuno torna dall'India con febbre, bisogna pensare subito alla Dengue. America del sud, Africa, India e tutta la fascia ha tutta una serie di malattie importanti trasmesse da zanzare. Esistono anche i casi in cui arriva qualcuno all'aeroporto con la zanzara in valigia, questa esce e va a pungere magari qualcuno che abita vicino all'aeroporto: ci sono stati dei casi a Villafranca *(si tratta di malaria qui però, non so perché ne parla ora)*. Ci fu anche un cluster di tossici che si erano infettati con la malaria scambiandosi la siringa. Qualche anno fa ci furono alcuni casi di malaria autoctona in Grecia. Anche l'Italia era devastata dalla malaria prima delle bonifiche operate dal duce durante il ventennio.

*(slide Febbre Dengue)* La Dengue non emorragica sul piano clinico non ha nessuna valenza, dà una sindrome simil-influenzale con dolori a muscoli, articolazioni, mal di testa, c'è un esantema morbilliforme. La vera Dengue grave, è quella emorragica, però questa non colpisce tanto i viaggiatori, ma l'indigeno che viene reinfectato più volte e può sviluppare la forma emorragica. Quindi è una malattia banale, ma non ci sono terapie.

### **Febbre gialla**

La febbre gialla non è un problema da poco, l'uomo viene infettato da una zanzara che ha preso il virus o da un altro uomo o soprattutto dalla scimmia. Per combatterla c'è un vaccino che funziona benissimo la cui durata immunitaria è 10 anni. Quindi se si viaggia in alcune zone endemiche ci si deve vaccinare. *(mostra slide con cartina tematica/epidemiologica e lista di paesi con numero di casi associati)*.

*(slide Febbre gialla: clinica)* Cos'è la febbre gialla? È una malattia di una certa gravità in quanto ha una mortalità del 20-30%, esordisce con febbre e altri sintomi generici ma ad un certo punto evolve verso una malattia epatorenale: dà quindi febbre, vomito, ittero, un'importante insufficienza renale e emorragie. Purtroppo non c'è terapia.

### **Consigli** (slide *Farmaci essenziali di scorta del viaggiatore internazionale*)

Ricordatevi di fare la farmacia, senza esagerare. Portate:

- l'antimalarico, se andate in una zona endemica e decidete di auto trattarvi;
- un antidiarico, da usare il meno possibile;
- un antibiotico (ciprofloxacina), che va bene per diarrea e cistiti, se si vuole aggiungere augmentin che va bene per le alte vie respiratorie (tonsillite, polmonite, ecc.);
- un kit per la disinfezione;
- un antistaminico in compresse (i dermatologi sconsigliano quello in pomata);
- farmaci d'uso proprio (pillola anticoncezionale, terapie, ecc.).

(slide *Vaccinazioni del viaggiatore*) Vaccinatevi per l'epatite A; a meno che non andiate in zone dove ci sono epidemie in atto non serve vaccinarsi per il tifo, febbre gialla (assolutamente!!!). C'è poi la fascia sub-sahariana, detta delle meningiti, parte dalla Guinea Bissau a arriva all'Etiopia dove nel 2001 ci furono 200.000 casi di meningite e 23.000 morti, se andate vaccinatevi per il meningococco. Ci sono poi dei casi di rabbia nel mondo, che porta a morte tutti i malati, ma non immediatamente, c'è il tempo di fare le Ig e il vaccino per prevenire la malattia.

Ricordate che l'immunodepresso può fare tutti i vaccini a virus e batteri morti, ma non a virus attenuati in quanto possono dare malattia. Ci vuole cautela a vaccinare alcune categorie (donne in gravidanza).

---

## **Lezione di Malattie infettive del 20/11/2013 (1)**

---

### **LEZIONE DI MALATTIE INFETTIVE del 20/11/2013**

**Prof. Concia**

**Sbobinatore: Invernizzi Erica**

**Revisore: Anesi Selena**

#### **LA MALARIA**

**Caso clinico:** Iniziamo la lezione con la discussione di un caso clinico. Si tratta di un uomo nigeriano di 33 anni, che vive in Italia da dieci anni; lui sta bene, va dal medico perché ha febbre. Il vero problema è che lui era rientrato nel paese di origine dopo un bel po' di anni, e vi era restato per un bel po' di tempo prima di ritornare in Italia, senza eseguire alcuna profilassi. Il medico di base ovviamente dà un po' di paracetamolo e anti-infiammatori al bisogno. Dopo tre giorni il paziente non sta però tanto bene e decide di recarsi al pronto soccorso. Gli esami eseguiti evidenziano valori bassi di piastrine e di emoglobina, una modesta leucocitosi, sodio basso, torace negativo. Esegue emoscopia per malaria e il risultato è positivo. (L'immagine mostra un plasmodio della malaria all'interno di un globulo rosso; tipicamente i plasmodi vanno a parassitare i globuli rossi)

Perché si è verificato questo caso? Il soggetto africano ha una parziale immunità che si chiama "premonizione" che viene persa progressivamente nel momento in cui, trasferendosi in Italia, non viene più continuamente "pinzato" dalle zanzare infette, per cui a poco a poco perde l'effetto booster. Quando poi torna nel paese d'origine, non fa la profilassi e viene nuovamente pinzato dalla zanzara, dall'anofele e si rifà la malaria, seppur generalmente in una forma non gravissima.

Le malarie che vediamo oggi in Italia sono frequentissime nell'africano.

La malaria, che dai francesi viene chiamata "paludisme", cioè risaia, nella dizione italiana ha come significato "cattiva aria" in quanto in passato si riteneva che la patologia fosse dovuta a un'aria "negativa", a qualcosa di contenuto nell'aria ma non conosciuto.

La malaria o paludismo è sostenuta da cinque parassiti, detti plasmodi, e dal vettore, l'anofele; è una patologia che ancora oggi uccide tantissime persone, soprattutto bambini.

**Storia:** Ippocrate parla già di un qualcosa che era probabilmente la malaria, la descrive abbastanza bene; Alessandro Magno contrae la malaria nelle sue peregrinazioni in giro per il mondo e probabilmente muore per quella. Anche nella Antica Galilea probabilmente c'erano l'anofele e il plasmodio. Non scordiamoci che l'Italia è stata dichiarata esente dalla malaria solo nel 1970. Vengono colpiti dalla malaria anche GengisKhan, alcuni re di Inghilterra, Oliver Cromwell etc.

Interessante è notare come in Cina nel 2700 a.C si parlava di una di una pianta detta qinghaosu, che veniva utilizzata allora come forma di erboristeria per la malaria. Il farmaco più recente, che per rendere l'idea è arrivato a Verona 10 giorni fa, è un derivato di questo farmaco. Per tanti anni è rimasto confinato, l'Italia non l'aveva mai accettato in quanto frutto di erboristeria cinese, quindi non prodotto secondo le normative farmaceutiche italiane. Ora è stato riformulato, quindi un farmaco che ha 3000 o 4000 anni è oggi il farmaco più innovativo per la malaria.

**Entità del problema:** Il problema della malaria è vasto, infatti causa endemie in 90 paesi del mondo; oggi c'è qualcosa di nuovo (ma ne parleremo meglio verso la fine della lezione) in quanto la fondazione Bill Gates ha dato un grosso contributo per il vaccino antimalarico, che sarà in parte la soluzione del problema. È un vaccino che non funziona tanto bene, è efficace 57% dei casi, il che non è un gran risultato ma meglio di niente, in quanto permetterebbe comunque di risparmiare qualche migliaio di morti. Si spera che si arrivi a ottenere un vaccino efficace quanto gli altri ma è già stato un grande passo avanti arrivare a questo risultato.



Il 40% della popolazione è a rischio, con ogni anno circa 300 milioni di nuovi casi e due milioni di morti, rappresentati soprattutto da bambini.

Il problema è essenzialmente africano, dove sono dovuti alla malaria almeno il 30% dei ricoveri ospedalieri e il 50% delle visite ambulatoriali. C'è un grande problema sanitario spesso associato : un paziente arriva nella stagione delle piogge con la malaria associata anche a polmonite o a qualche altra patologia.

La campagna che in Italia era riuscita a debellare la malaria fu iniziata dal duce intorno agli anni 30-40, e comportò la bonifica di vari territori con il grande contributo del DDT. Quest'ultimo è stato poi messo al bando per le sue proprietà tossiche, che in effetti ci sono, e quindi in africa è stata bloccata la bonifica.

La tabella ( cfr slides??) ci dà una prospettiva dell'impatto del riscaldamento mondiale: ci stiamo in parte tropicalizzando, e per questo ci sono delle specie animali nuove, che prima non c'erano, ad esempio alcuni pesci. L'aumento progressivo di pochi gradi, ipotizziamo un aumento di 5 gradi, comporterebbe però anche l'estinzione di molte specie animali, e la tropicalizzazione di nuove zone.

Va ricordato che in Grecia sono ricomparsi dei casi autoctoni di malaria, che anche lì era stata debellata. Quindi non diamo per scontato che, essendo sparita, non possa ritornare. In effetti l'impatto del riscaldamento potrebbe portare a una ricomparsa della malaria anche in zone dal clima temperato, insieme a varie altre malattie, quali la filariosi linfatica, leishmaniosi, etc.

Nel mondo sarebbe l'undicesima causa di morte, ma in Africa è al terzo posto. Purtroppo in africa si arriva ad un eccesso di diagnosi: è un a patologia così frequente , che se si vede un paziente con la febbre, mal di stomaco o altro si pensa subito alla malaria. Come risvolto negativo ciò porta ad un eccessivo uso di farmaci, es. chinino o cloroquina, con un fenomeno di aumento o insorgenza della resistenza. In effetti i problemi sono:

- La diffusione della chemio resistenza.
- La modifica del territorio: ad es. in Burundi gli Occidentali per ovviare alla carenza di cibo hanno impiantato delle risaie; mettendo dell'acqua stagnante il problema della malaria, che prima in alcune zone non c'era, si è diffuso. Attenzione quindi agli interventi che si fanno.
- Conflitti e condizioni di vita precarie, ad es. la grande guerra di Tutsi e Hutu ha portato sia in Ruanda, che in Burundi e in parte in Congo a enormi zone di rifugiati che vivevano in condizioni disagiate.
- Migrazioni, per tanti motivi
- Fondi per la sanità limitati, lo vediamo anche in Italia sebbene sia un paese ricchissimo rispetto ad altre realtà
- Alto tasso di natalità: la malaria colpisce soprattutto i bambini; in Italia il tasso della natalità è più o meno vicino allo zero, ci sono forse più morti che nuovi nati, ma ad esempio in Burundi il tasso di fertilità di una donna è sui 6.5, in media ogni donna fa sei o sette figli, e lì la malaria va ad ammazzare.
- La temperatura media che si alza.
- I viaggi Internazionali fatti in qualche modo

La malaria è distribuita soprattutto in Africa ma anche in altre zone quali Brasile, Sud-Est asiatico, Cambogia, Vietnam, India, etc, quindi un po' in tutta la fascia tropicale del mondo.

**Malaria come malattia di ritorno:** Parlando della malaria che "ritorna", ci sono degli esempi: sugli altipiani del Madagascar era stata eradicata e dopo 40 anni è tornata. In Tajikistan era quasi sparita e nel 1996 sono emersi 16000 nuovi casi. Anche in Corea e Grecia la malaria non c'era più ed è tornata, quindi potrebbe essere una malattia di ritorno.

La resistenza è dovuta come sempre alla selezione che noi facciamo: se noi usiamo un farmaco il microrganismo "impara". La slide evidenzia come l'introduzione della cloroquina inizialmente ha portato a ottimi risultati, ma successivamente si è sviluppato il fenomeno della resistenza. In alcuni periodi fu messa addirittura nel sale da cucina per fare una clorochinizzazione di massa ("una porcheria").

Dobbiamo considerare comunque:

1. Ambiente
2. Ospite
3. Parassita
4. Vettore

Il vero grande problema è costituito dal plasmodium falciparum, perché è il plasmodio che ammazza. Gli altri danno sì la malaria, ma non è una malaria grave.

#### 1. **Ambiente:**

- Temperatura ( altitudine e posizione geografica): l'effetto della temperatura è molto importante; il vettore ha il suo massimo di crescita e di sviluppo a 30 gradi, mentre a 15 gradi è la metà. Citando ad

esempio il Burundi, nella capitale la temperatura è 32 gradi, quindi perfetta per la malaria, mentre spostandosi verso il Ruanda, sulle colline, dove la temperatura varia tra i 15 gradi di notte e i 20-22 gradi di giorno, ce n'è nemmeno la metà di quella della capitale. Quindi la temperatura è fondamentale.

- Umidità (pioggia, fattori geologici): La malattia è tipica dell'acqua stagnante, quindi del periodo delle piogge.
- Terreno (caratteristiche intrinseche ed estrinseche): L'acqua stagnante può essere quella di un lago ma anche semplicemente quella di un bidone o di un contenitore. Ad esempio in un'ansa di un lago ci può essere acqua stagnante in cui le larve si moltiplicano moltissimo. La risaia non dovrebbe mai esser messa in zone a rischio proprio per il rischio connesso alla presenza di acque stagnanti.

### 1. Ospite:

- La malaria può arrivare a livelli incredibili; si va da livelli di persone che hanno i parassiti in quantità modesta, fino a zone di oloendemia dove il 75% delle persone ha l'anofele, con cui ormai ha imparato a convivere.

(Dalle slides: livelli di endemicità malarica: ipoendemica: 0-10 % di tasso parassitario; mesoendemica : 10-15% ; iperendemica: 50-75%; oloendemica: > 75%.)

Quindi attenzione che se si fa ad un Italiano la ricerca del plasmodium deve essere negativa, ma in africa il fatto di avere il plasmodio non deve portare ad una terapia, il soggetto ce l'ha perché ormai è diventata una simbiosi.

### 1. Parassiti:

Erano quattro ( falciparum, vivax, ovale, malariae ), ma negli ultimi 2-3 anni si è aggiunto il quinto, che è il knowlesi, imparentato con il plasmodio della scimmia, di cui ancora non sappiamo molto.

Il più pericoloso resta sempre il falciparum.

Il 30-40% dei casi di febbre nei paesi tropicali è attribuibile alla malaria. Vi è qui però un'esagerazione: si attribuiscono alla malaria il 100% delle malattie febbrili in africa, cosa ovviamente non corretta.

In Italia viene eradicata nel 1970. Incideva in modo drammatico in Sardegna e in tutte le zone della Calabria ( in Calabria la gente si spostava spesso dalle coste, ricche di acquitrini, verso le zone rialzate, sia per sfuggire alle invasioni dei Saraceni che per il plasmodio malarico). La popolazione sarda è diventata in parte resistente alla malaria, e in essa oggi c'è una enorme espressione del diabete, forse collegato a uno squilibrio genetico legato a questa resistenza; la stessa cosa si sta realizzando anche in alcuni paesi africani in cui il diabete esplose, forse per un parziale adattamento genetico della popolazione che da una parte funziona, perché protegge dalla malaria, ma crea sconquassi da altre parti. E' ancora una ipotesi ma per quanto riguarda la questione della Sardegna molti ci credono abbastanza.

**Epidemiologia:** Dove sono i plasmodi?

- P.Falciparum e P.Malariae sono un po' dappertutto, ma soprattutto Africa.
- P.Vivax , ancora in Africa, ma anche in India, Bangladesh, America Meridionale,
- P.Ovale in Africa.

Il falciparum comunque è forse il più tipico dell'Africa.

Ci sono delle forme già di parziale adattamento: l'immagine (slide ??) mostra dei globuli rossi con una forma particolare, che possono presentarsi in alcuni casi di alterazioni geniche; probabilmente anche queste modificazioni sono un sistema per far crescere meno bene il plasmodio, però causano malattia da altre parti. C'è l'emoglobina fetale; gli adulti normalmente hanno l'emoglobina fetale che poi viene persa nel tempo. In alcune zone d'Africa l'Hb fetale nell'adulto è molto più frequente. Quello mostrato nell'immagine è molto probabilmente un globulo rosso meno efficiente, ma che consente meno al parassita di penetrarvi. Quindi sono forme di adattamento sviluppate nei secoli ad una malattia che funzionano pur creando altri problemi, in quanto il globulo rosso è più fragile, si può rompere e dare quindi forme di anemie. L'ipotesi sarebbe di creare all'interno del globulo rosso con queste variazioni una condizione di ossigeno più basso. La stessa talassemia, che peraltro è presente in Italia soprattutto nelle zone del Polesine etc, sarebbe una forma di adattamento e resistenza alla malaria perché ci sono globuli rossi di forma diversa e ce ne sono meno.

#### **Ciclo biologico dei plasmodi:**

La zanzara che ha il plasmodio va "pinzare" un uomo, e gli inietta con la saliva gli sporozoi. Questi vanno nel sangue periferico, dove rimangono poco tempo. Una piccola quota, costituita dagli ipnozoiti, va nel fegato e vi rimane. Questo spiega delle recidive talora anche dopo anni: se non viene usato un farmaco che ammazzi anche gli ipnozoiti, questi rimangono lì. Gli sporozoi una volta immessi nel sangue vanno all'interno degli eritrociti ( sono parassiti degli eritrociti). Negli eritrociti a poco a poco crescono ( vedi schema) e arrivano allo stadio di merozoiti. A questo punto ce ne sono così tanti nel globulo rosso che questo scoppia. Tutti quelli che erano dentro vengono rilasciati nel sangue e vanno a infettare altri eritrociti; si arriva così a una percentuale di parassitemia intraeritrocitaria enorme. La febbre spesso coincide ed è dovuta allo scoppio simultaneo di tutti gli eritrociti. Questo

ciclo può prolungarsi per anni; alcuni di questi merozoiti diventano forme sessuate, macrogametocito e microgametocito. Se una zanzara aspira il sangue in cui sono presenti il macrogametocita e il microgametocito, questi all'interno della zanzara fanno il loro ciclo sessuale, fino alla riformazione degli sporozoiti. Quindi l'elemento essenziale da ricordare è che il parassita entra nel sangue, nel sangue resta pochissimo tempo, va a finire nell'eritrocita e qui cresce fino allo scoppio del globulo rosso, con la liberazione di merozoiti che infettano i globuli rossi circostanti. È importante anche ai fini terapeutici non dimenticare la piccola parte che va a "dormire" negli epatociti e che può risvegliarsi anche dopo 20-30 anni. Quindi c'è un ciclo eritrocitario asessuato, e un ciclo all'interno della zanzara sessuale.

La zanzara immette nel sangue un numero elevatissimo di sporozoiti, per cui è sufficiente una sola puntura di zanzara per contrarre la malaria.

Il ciclo come detto sopra dà la febbre, e può avere andamento ogni 48 o ogni 72 ore. Questo è collegato col momento di sincronizzazione dello scoppio eritrocitario.

Nel falciparum, nel vivax e in parte nell'ovale la febbre c'è ogni 48 ore, nel malariae ogni 72. Si parla di febbre terzana e quartana.

**Storia della malaria in Italia e andamento dei casi:** In Italia gli ultimi casi sono stati registrati in Sicilia. L'Italia viene dichiarata "free" nel 1970: siamo sotto i 100 casi all'anno; la gran parte sono malarie di importazione, solo in casi eccezionali sono dovute a trasfusione; ci fu una epidemia a Milano tra tossicodipendenti che si scambiarono la siringa e anche il sangue con il plasmodio. Ci sono poi 7 casi da malaria "da bagaglio", cioè alla dogana si apre la valigia in cui c'è la zanzara che pinza un soggetto che passa di lì, ma sono casi eccezionali.

La mortalità non è alta, anzi le percentuali sono minime, ma è comunque maggiore negli italiani (che non hanno mai contratto prima il plasmodio) rispetto ad esempio agli africani (che possono prendersela ma, dato che hanno già incontrato prima il parassita hanno qualche vantaggio sul fronte immunitario): si passa da una letalità di 1.5 per gli italiani, a 0.1, 0.2 nell'africano. A contrarre la malaria sono i viaggiatori e i soggetti che tornano in patria dopo esser stati in Italia, essenzialmente Africani. Poi ci sono i missionari, gente che si muove per lavoro, etc.

Dove c'è maggior incidenza di malaria in Italia? Nelle zone in cui c'è maggior turismo, quindi nelle zone più ricche. Il massimo dei casi è in Lombardia, poi in Veneto, Emilia Romagna, e si riduce drasticamente nell'Italia del sud. Questo è legato anche alle condizioni sociali e di benessere e anche in parte all'immigrazione.

**Malaria in zona endemica:** In zona endemica, quindi in Africa, il neonato è inizialmente protetto dagli anticorpi che gli passa la mamma, quindi per qualche mese non si prende la malaria grazie alla protezione passiva dovuta agli anticorpi materni. Dopo qualche mese questa protezione crolla e dopo sei mesi questo è il soggetto maggiormente esposto, perché non ha ancora incontrato il plasmodio e non ha più anticorpi. Quindi inizia dopo circa sei mesi la piena suscettibilità, e in questo momento ci sono le morti, soprattutto legate al P. Falciparum. Se il neonato sopravvive viene punto altre mille volte e fa ancora delle malarie ma non gravi (non sono nemmeno facilmente diagnosticabili); se poi però perde la sua premonizione e torna in Africa, perde gli anticorpi e le cellule citotossiche e si rifà la malaria.

**Quadro clinico:** la clinica è estremamente variegata; si distingue una forma acuta, che può essere grave e portare a morte, dalle forme croniche, che arrivano alla malnutrizione, alla crescita ritardata, c'è una forma di malaria in gravidanza, che può aver effetti negativi sia sulla mamma che sul feto, ad es. sul feto basso peso alla nascita e mortalità infantile, ma anche gravi anemizzazioni della madre con diminuzione della fertilità.

Il P.falciparum è dei quattro plasmodi quello che ammazza ed è responsabile dell'80% degli accessi malarici; la febbre grave, pericolosa è dovuta al falciparum; il vivax (e in parte l'ovale) sono responsabili delle recrudescenze (riaggravarsi).

**Accesso malarico classico:** colpisce essenzialmente soggetti non immuni, che sono il bambino africano e l'adulto che va in Africa e non ha mai incontrato il plasmodio;

1. Stadio del brivido: la temperatura sale fino a 39 gradi in tempo breve
2. Stadio del calore: pelle secca, con temperatura che arriva a 40 gradi in qualche ora
3. Stadio della sudorazione abbondante: la temperatura crolla.

Questo ritmo può verificarsi ogni 2 o 3 giorni in base al tipo di malaria.

Lo schema (slide ???) mostra come inizialmente ci sia un rialzo brusco della temperatura (stadio 1), il malato ha freddo e si copre, poi nello stadio del calore (stadio 2) la pelle brucia, il malato tende a togliersi tutti i vestiti perché muore dal caldo, infine tutto crolla (stadio 3) con una grande sudorazione; quindi questo ciclo di accesso malarico si auto risolve abbastanza in fretta, ma poi si ripete. Il tutto dura poche ore, ma dopo due giorni o tre tutto riprende come prima.

In effetti c'è una periodicità; il falciparum è un po' irregolare, ma si vede come nel vivax l'accesso del caldo, freddo e sudore si ripeta ogni due giorni, nel momento in cui tutti gli eritrociti si sincronizzano nella loro morte; nel malariae tutto l'accesso di paludismo viene fuori ogni tre giorni.

Poi ci sono tanti altri sintomi: la milza spesso è ingrandita, e anche il fegato.

**Esami di laboratorio:**

- Possono mostrare piastrinopenia, (ad es. nel caso clinico presentato a inizio lezione il paziente era a 70000 piastrine contro la 300000 normali).
- L'anemia può arrivare a livelli drammatici, si vedono persone con 4-5 di Hb, quando da noi consideriamo il soggetto a grave rischio con 7 di Hb.
- Aumento delle transaminasi, perché ci sono anche lesioni epatiche.
- Aumento della bilirubina.

**Quadro clinico comune di malaria non complicata:** Quindi c'è da una parte l'accesso malarico ( grande febbre, brivido, sudore) poi c'è la malaria non complicata, che è quella dell'africano. Quest'ultimo l'accesso palustre l'ha avuto da bambino, è sopravvissuto, e a questo punto si fa delle altre malarie, ma che sono completamente diverse, modeste e non complicate. La gran parte dei segni descritti prima si riscontrano raramente, diventa una malattia febbrile come tante, oppure ci sono sintomi estremamente poco significativi, non patognomonici: mal di testa, dolore, mal di stomaco, vomito, un po' di diarrea. Dire che un soggetto con questi sintomi ha la malaria, senza aver fatto l'esame della goccia spessa, è un po' impossibile. Purtroppo in Africa questo porta ad un eccesso di diagnosi di malaria.

**Quadro clinico comune di malaria grave:** Il vero grave problema non è tanto la malaria non complicata che c'è in Africa, nemmeno tanto l'accesso palustre, ma la malaria grave, che porta a morte il paziente. E' caratterizzata da tutte queste anomalie:

- Risvolti cerebrali
- Grave anemia
- Emoglobinuria
- Problemi respiratori
- Disturbi coagulativi
- Calo pressorio
- Insufficienza renale acuta
- Iperparassitemia
- Acidosi metabolica
- Ipoglicemia
- Shock
- Emorragie
- Convulsioni

È la malaria grave caratterizzata da tutti questi segni e sintomi che porta a morte, non la malaria dell'africano e nemmeno l'accesso malarico, a meno che non vada in contro a queste complicanze.

Purtroppo la malaria ammazza i bambini, principalmente tra i sei mesi e i cinque anni. A poco a poco nell'organismo del bambino si forma un'immunità anticorpale che fa sì che magari i parassiti ci siano ancora, ma ad un livello molto basso, per cui si crea una simbiosi. Quindi se un soggetto in africa ha qualche parassita ma non ha segni e sintomi non ha niente.

E' quindi questa malaria grave, caratterizzata da malaria cerebrale, multi organ failure, grave ipoglicemia, acidosi lattica, etc che porta a morte.

Quando arriva un malato con questo quadro talvolta bisogna ricorrere alla rianimazione, mentre l'africano di solito in due o tre giorni può essere dimesso. Perché la situazione venga considerata grave non è necessario che il soggetto abbia tutti questi segni e sintomi: è sufficiente che abbia dei parassiti nel sangue, diagnosticati col metodo della goccia spessa, più una di queste condizioni che il malato deve esser considerato potenzialmente a rischio di vita.

La definizione dell'OMS dà dei criteri di gravità, legati al plasmodio, alla frequenza degli eventi e li correla con la prognosi negativa: se ci sono problemi cerebrali, o insufficienza respiratoria grave, o insufficienza cardiocircolatoria, la prognosi è grave; man mano si scende di gravità: ittero, emoglobinuria e ipoglicemia sono tutti segni di gravità ma c'è una gradualità nel segno nel sintomo e nella prognosi; anche l'acidosi, i lattati alti e l'insufficienza renale sono gravi. Quindi c'è tutta una vista di segni e sintomi che hanno una influenza sulla prognosi con qualche diversità.

**Malaria cerebrale:** In generale la cosa più grave è la malaria cerebrale. Ci sono dei modi per diagnosticarla. Si presenta in soggetti non immuni (non nell'africano), quindi essenzialmente in bambini, in paesi ad elevata endemia e si associa a parassitemie elevate. L'ipotesi meccanica è che ci sia una aggregazione dei globuli rossi all'interno dei capillari cerebrali, ma ci sono anche delle ipotesi umorali più difficili da spiegare. Si può arrivare anche al coma e vedete come la malaria cerebrale, a differenza di quella normale con un tasso di mortalità dell'1-2%, arriva a una mortalità del 40%, con anche delle sequele neurologiche. (L'immagine mostra un soggetto in coma; avendo rilevato i parassiti nel sangue possiamo dire che ha una malaria cerebrale.)

Tornando all'ipotesi meccanica, i globuli rossi si aggregano tra loro, bloccando i capillari cerebrali. Formano delle "rosette" di globuli rossi aggregati. I globuli rossi sequestrati nei capillari cerebrali bloccano quindi la circolazione, creando una insufficienza grave vascolare. Gli aggregati di eritrociti sono ovviamente pieni di parassiti, che aderiscono fra di loro formando, in pratica, dei trombi cerebrali.

Le ipotesi umorali prendono in causa citochine e interleuchine, ma sono più difficilmente quantificabili.

**Anemia:** L'anemia è una grave conseguenza, spesso è particolarmente grave, con valori di 7 ma anche meno. E' correlata al numero di parassiti che hanno parassitato gli eritrociti, determinandone poi lo scoppio, e quindi l'anemia. Talvolta è necessario ricorrere a trasfusioni sanguigne. Il grado di anemia è quindi correlato alla durata e all'entità dell'infezione. E' legata a lisi intravascolare e fagocitosi dei globuli rossi parassitati.

**Splenomegalia:** ovviamente tutto questo fa sì che la milza debba iperlavorare, causando splenomegalie gigantesche. Esistono forme di splenomegalie croniche in africa dovute al fatto che la milza debba spazzar via i globuli rossi parassitati e non.

Ad un certo punto si può creare anche una forma di ipofunzione midollare, perché lo stimolo può essere così continuo che il midollo non riesce a compensare.

**Emoglobinuria parossistica:** le urine del malato possono apparire scure a causa della presenza di emoglobina nelle urine dovuta alla lisi eritrocitaria massiccia: l'emoglobina dal sangue finisce nelle urine.

**Disfunzione epatica:** caratterizzata da ittero e transaminasi alte;

**Trombocitopenia:** deve essere considerata grave quando le piastrine sono meno di 20.000

**Insufficienza renale:** non si considera l'insufficienza renale modesta ( che si può avere quando si ha una malattia infettiva e si ha una concentrazione dei volumi perché non si beve e si è disidratati, con facile riscontro di creatinina a 1-2) ma si considera una insufficienza renale importante con creatinina maggiore di 3 e quindi una clearance minore di 50

**Edema polmonare:** con tutta una serie di segni e sintomi respiratori. È dovuto essenzialmente al sovraccarico di liquidi; a vederlo sembra una polmonite interstiziale e potrebbe ricordare la pneumocistosi.

**Ipoglicemia:** può essere grave.

Purtroppo la malaria cerebrale può lasciare dei reliquati cerebrali: l'immagine mostra un bambino con un cretinismo dovuto proprio a malaria cerebrale. Un'altra immagine mostra un soggetto con una milza abnorme che arriva sino a livello inguinale; tali splenomegalie sono dovute più alle forme croniche che acute. La milza in questo caso occupa quasi metà dell'addome. Si può notare epatomegalia per aumento del clearance dei globuli rossi ad opera del sistema macrofagico, e quindi iperlavoro. Da ricordare che soprattutto il vivax, ma anche l'ovale, possono tornare dopo mesi e anni: se il soggetto ha trattato la malaria con farmaci comuni che non vanno a colpire gli ipnozoiti che vanno a parassitare gli epatociti, questi si possono risvegliare anche dopo lungo tempo. Quindi se ho queste forme devo usare un antimalarico classico più la primachina che ammazza gli ipnozoiti. Purtroppo la malaria nelle zone endemiche non è l'unica patologia diffusa: vi sono anche tubercolosi, AIDS, etc, quindi esiste un certo sinergismo. Nell'immunosoppresso la malaria è in generale la più grave.

Un altro problema non da poco è la donna gravida; come detto sopra, ci possono essere ripercussioni sul feto ( basso peso alla nascita, morte intrauterina), ma anche gravi anemie nella madre. Si possono vedere tutte le complicanze: anemia, complicanze cerebrali, ipoglicemia, etc.

**Diagnosi:** per fare diagnosi bisogna prendere una goccia di sangue dal dito del malato, e fare due cose:

1. La goccia spessa: si lascia seccare la goccia di sangue. Mi fornisce indicazioni quantitative sulla parassitemia (quanto ce n'è)
2. Lo striscio di sangue: si striscia una goccia di sangue. Mi consente di dire che il plasmodio c'è.

Quindi quando un soggetto torna da un viaggio in Africa, America del sud, India, Cambogia, etc, va sempre fatto un esame della goccia spessa e lo striscio. È un esame poco costoso. È una patologia così frequente nel mondo che ogni soggetto che ha soggiornato in area endemica nei due mesi precedenti deve essere considerato come affetto da malaria finché la goccia spessa mi dice che non ce l'ha. Quindi per la diagnosi considero:

- l'anamnesi: c'è il sospetto legato a un viaggio
- esame obiettivo: valuto fegato e milza. Soggetto itterico e pallido
- goccia spessa ( malaria grave: più del 2% dei globuli rossi parassitati)
- striscio sottile: mi consente di dire di quale parassita si tratta. Il vetrino viene colorato. All'interno dei globuli rossi si notano delle forme particolari, che sono i plasmodi. Per distinguere un plasmodio dall'altro è necessario un occhio allenato, un buon laboratorista. Oggi ci sono anche degli esami immunoenzimatici, perché la realtà è che non tutti sono in grado di leggere lo striscio sottile. [Emblematico il caso di Fausto Coppi, il quale andò a fare un safari in Kenia con un amico. Una volta rientrati all'amico venne fatta diagnosi di malaria, fu trattato e guarì. Coppi invece fu ricoverato in un ospedale in Piemonte in cui i plasmodi vennero scambiati per piastrine, pensarono che avesse una emopatia e morì di malaria cerebrale, semplicemente perché non c'era più l'abitudine a leggere il vetrino].

Quindi con la goccia spessa faccio una valutazione quantitativa, utile sia per valutare la gravità della patologia, che per valutare l'efficacia della terapia: esistono forme resistenti per cui non è detto che la mia terapia funzioni sempre. Una volta bastava dare il chinino a tutti, oggi no per le resistenze insorte.

Mostra le immagini di globuli rossi contenenti vari plasmodi diversi. Il falciparum ha come caratteristica distintiva il fatto che ci sia più di un plasmodio all'interno del globulo rosso, e in fondo la cosa importante è proprio distinguere il falciparum dagli altri, in quanto è questo il responsabile della malaria che uccide. Il falciparum parassita sia globuli rossi giovani che vecchi indifferentemente. Ci sono poi i gametociti cosiddetti " a banana". Per il falciparum si distingue la struttura simile ad un anello con castone.

Il malariae ha un solo plasmodio nell'eritrocita . Anche in questo caso c'è la forma a banana. I gametociti sono rotondi (mentre nel falciparum erano cilindrici).

Nell'ovale c'è sempre un solo plasmodio, ma è pieno di granuli.

Ci sono dei test rapidi in cui va messa una goccia di sangue e la positività compare in base alla presenza degli anelli: mi servono solo per verificare la presenza o meno del plasmodio, non per identificarne la specie. Vanno bene e sono facili: se non si ha esperienza meglio eseguire questo test che nulla. L'ideale sarebbe però eseguire questo, più la goccia spessa e lo striscio sottile, in modo da sapere sia se c'è il parassita, sia quanto ce n'è, sia di che specie si tratta. Il più usato è il para-sight, il quale è molto sensibile, ma per contro non mi dà informazioni quantitative e sulla specie. Ci sono poi altre indagini che però lasciamo perdere.

La sierologia non serve a niente, quindi non si fa, mentre la biologia molecolare sarà il futuro ma non è ancora il presente.

Cosa fare in caso di sospetta malaria? Richiedo valutazioni di:

- Leucociti
- Piastrine
- Globuli rossi
- Fegato
- Rene
- Glicemia
- Lattati
- Polmone

Cerco quindi di fare un esame abbastanza completo.

La malaria grave è caratterizzata da:

- creatinina > 3 mg/dl
- acidemia < 7.3
- bilirubina > 2.5
- lattati > 45 mg/dl
- glicemia < 40 mg/dl
- transaminasi > tre volte la norma ( quindi 150-200 )
- anemia grave <7 Hb
- piastrine < 20000
- neutrofili contenenti Hb perché fagocitano i globuli rossi morti
- rialzo dei lattati

faccio tutte queste analisi per etichettare la malaria grave e distinguerla dalla malaria normale.

Della **premonizione** si è già parlato prima, sarebbe quindi un'immunità non ben definita, una refrattarietà alla forma grave che si acquisisce progressivamente per il fatto che il soggetto viene punto varie volte. Questa immunità non lo esime comunque dallo sviluppare forme non gravi (con febbre, mal di stomaco diarrea) e viene persa quasi completamente se si interrompe l'esposizione per 2-3 anni.

**Criteri di scelta della terapia:** si basano su

- specie : falciparum o altri
- zona
- quanto è grave il malato
- se ha fatto profilassi o meno

**I farmaci antimalarici** sono i seguenti:

- Chinino, è ancora usato. Una volta veniva venduto in tabaccheria proprio perché anche in Italia la malaria era molto diffusa.
- Cloroquina: è stata un grande farmaco, molto ben tollerato. Ora poco utile in quanto si è sviluppata moltissima resistenza
- Meflochina: ottimo farmaco, ancora utilizzato
- Qualche antibiotico, soprattutto le tetracicline, sono utili soprattutto per la profilassi
- Farmaci derivati dell'artemisinina, qinghaosu, sono i più interessanti.

La cosa importante da ricordare è che questi uccidono i parassiti presenti nel sangue, ma non ammazzano quelli nel fegato. In caso ci sia vivax e ovale bisogna usare uno schizonticida ematico associato ad uno schizonticida tissutale ( proguanile, pirimetamina, primachina ) per evitare recidive. Quindi l'analisi di specie ha anche dei risvolti terapeutici.

Tra gli schemi di terapia, quello oggi più utilizzato è il B-artemeter. È un vecchio farmaco che è stato "riciclato" è uno dei più utilizzati. Rimangono poi la meflochina, l'atovaquone , il proguanile, il chinino, la doxiciclina, e i derivati dell'artemisinina.

Perché i farmaci derivati dall'artemisinina sono interessanti? Per la loro emivita. La meflochina ha un'emivita di settimane, e quando un farmaco ha un'emivita del genere un po' di farmaco rimane per lunghissimo tempo. Se i parassiti non sono stati ammazzati tutti vengono a contatto con una quantità sub-ottimale del farmaco, favorendo lo sviluppo di resistenza. Il grande pregio dell'artemisinina, che sembra quasi paradossale, è che raggiunge in brevissimo tempo livelli ematici elevati, ma la concentrazione crolla in poche ore, quindi ammazza tutti i parassiti e poi sparisce. Il che significa che nei giorni e settimane successive non c'è la permanenza della piccola quantità che mi fa rischiare la resistenza. Oggi si pensa anche di utilizzare una associazione di farmaci, di cui uno a rapidissima azione, e uno con una azione prolungata nel tempo.

Nella donna gravida è possibile utilizzare il chinino nel primo trimestre, poi la cloroquina, etc.

Uno dei grandi drammi del mondo di oggi sono i farmaci contraffatti, privi di principio attivo o con un quantitativo ridotto dello stesso. Gli antimalarici nel mondo, soprattutto nelle zone endemiche, nel 36% dei casi sono contraffatti. I maggiori produttori di questi ultimi sono cinesi, indiani, pakistani, brasiliani etc.

**La chemioresistenza:** il grafico mostra come in vari paesi si sia sviluppata negli anni una sempre maggiore resistenza ai farmaci, in particolare alla pirimetamina sulfadiazina, alla cloroquina, alla meflochina e al chinino; Vietnam e Cambogia sono le zone peggiori in cui c'è resistenza a tutti e quattro questi farmaci, mentre la clorochino-resistenza ormai c'è quasi dappertutto.

L'efficacia della cloroquina è crollata, la pirimetamina sulfadiazina è ormai inutilizzabile; Il chinino ha ancora una sua validità nonostante stia aumentando la resistenza; la meflochina è ancora un ottimo farmaco nonostante non abbia più l'efficacia di prima. L'artemeter è l'ultimo derivato. Purtroppo i farmaci a nostra disposizione sono quindi 5 o 6, e se tutto procede in questa direzione ( con l'insorgenza di sempre maggiori resistenze) la situazione è preoccupante.

I plasmodi resistenti sono dappertutto. In alcune zone è possibile fare un test di sensibilità, in altre non è possibile (e se ad esempio ad un soggetto con malaria cerebrale somministro un farmaco a cui il plasmodio è resistente, il paziente andrà inevitabilmente in contro a morte).

**Profilassi:** è necessario sapere il paese in cui ci si reca, il tipo di viaggio, la stagione in cui si svolgerà (stagione delle piogge). I paesi senza resistenza sono solo quelli dell'africa del nord; la prevalenza di clorochino-resistenza nel resto dell'africa e in altre zone è un problema frequentissimo. Quindi se si viaggia bisogna informarsi bene sul luogo in cui si andrà: ad esempio in Kenia ci sono zone con e altre senza malaria. Bisognerebbe aver una mappa del viaggio e ci sono delle cartine che segnalano la situazione.

**Misure di protezione dal vettore:** abiti lunghi e chiari, evitare l'uso dei pantaloni corti nelle regioni a rischio, repellenti, zanzariere se possibile impregnate. Meglio evitare i profumi perché attraggono.

**Chemioprofilassi:** invece di fare la chemioprofilassi talvolta è possibile portarsi dietro un farmaco e auto-trattarsi solo nel caso si contragga la malaria. Nessun farmaco protegge al 100%.

È importante anche valutare la durata del viaggio: se si sta un mese è consigliabile fare la profilassi, ma se si resta ad esempio sei mesi no, conviene di più auto-trattarsi in caso di necessità.

Uno dei problemi della profilassi è che l'aderenza non è mai eccellente; il farmaco più usato è la meflochina: si prende una volta a settimana iniziando ad assumerla una settimana prima di partire, se ne prende poi una ogni settimana per tutta la durata del viaggio e si continua per quattro settimane dopo il rientro; la realtà è che quando uno torna e sta bene smette di assumere il farmaco. È molto efficace e discretamente tollerato ma può aver qualche effetto neuropsichiatrico (sogni strani, insonnia, vertigini, ansia), seppur non frequentissimo (1 su 4). Non agisce a livello epatico. Nel sud-est asiatico (cambogia, vietnam) non serve più a niente. È importante iniziare una settimana prima della partenza anche per vedere se il paziente tollera bene il farmaco. Nelle donne gravide c'è ancora qualche dubbio, ma sembra che ultimamente sia stato accettato. Conviene ricordarsi di assumerlo a stomaco pieno per evitare bruciori gastrici.

La doxiaciclina è un antibiotico che viene consigliato soprattutto per il sud-est asiatico, dove la meflochina non serve più; è efficace, ben tollerato anche se può dare dei disturbi gastro-intestinali (diarrea) e nelle donne vaginite da candida. Non agisce sugli schizonti epatici. Può causare anche reazioni cutanee.

L'atovaquone più proguanil è l'altro farmaco più usato accanto alla meflochina; si chiama malarone, è molto efficace, ben tollerato ma deve esser assunto quotidianamente per tutta la durata del soggiorno e per una settimana dopo il rientro. Rispetto alla meflochina ha il vantaggio che si può iniziare la chemioprofilassi anche solo un giorno o due prima della partenza, quindi è utilizzabile anche in caso di volo last minute. Agisce anche a livello epatico.

Quindi ricordare:

- malarone : ottima tollerabilità
- meflochina: altrettanto efficace, ha come unico svantaggio i disturbi neuropsichiatrici
- doxiciclina: da utilizzare nel sud-est asiatico.

Nessun farmaco protegge al 100%, quindi specificare al paziente che il farmaco copre in oltre il 90% dei casi ma nessun evento biologico è completamente coperto. La prevenzione può quindi fallire.

**Lo sviluppo del vaccino:** Bill Gates ha dedicato gran parte dei suoi proventi allo sviluppo dei vaccini antimalarici. Quello che sembra più promettente è quello della Glaxo. Ha efficacia del 60% soprattutto nelle forme gravi. Un buon vaccino è considerato tale dal 90% di efficacia in su. Per adesso non è consigliabile al viaggiatore, mentre, se potesse esser usato in Africa e sud est asiatico, considerando che ci sono 300 milioni di casi di malaria, una riduzione del 60% porterebbe a 120milioni di casi annui, e soprattutto sarebbe importante se si potessero ridurre del 60% i 2 milioni di morti annui. È da anni che si sta studiando il vaccino, ma è molto più difficile svilupparne uno per dei parassiti, che per virus e batteri.

---

## Lezione di Malattie infettive del 27/11/2013 (1)

---

## Lezione di Malattie infettive del 27/11/2013 (1)

Sbobinatore Alessandro Gavras

Revisore Francesca Turco

Una paziente di 79 anni residente in una RSA, si presenta al pronto soccorso con febbre elevata (39.3°C) da due giorni non responsiva a terapia con ciprofloxacina e comparsa di stato soporoso. (registrazione disturbata). (Tenete presente che un malato del genere con questa età è difficile prenda un solo farmaco e quindi c'è anche il problema dell'interferenza tra farmaci.) APR: presenta obesità, ipertensione arteriosa, BPCO, diabete insulino trattato e frequenti episodi di cistite trattati con chinolone. L'esame obiettivo presenta addome globoso e segno di Giordano positivo, che denota qualche problema ai reni. Saturazione discreta non ottimale, è tachicardica e ha una febbre sui trentanove gradi. Ha 15000 globuli bianchi quindi c'è una leucocitosi di un certo rilievo ed è leggermente anemizzata. Ha le piastrine basse e gli indici di infiammazione come la PCR, che è un esame fondamentale che si alza in mille situazioni e quindi è importante anche in malattie infettive, che è normale fino a cinque, mentre lei ha sui 400mg/L. La procalcitonina invece è normale fino a 0,25 e lei ha 24. Rene un po' malandato, sodio basso, glicemia 329mg/dL per il diabete scompensato e ha varie cose che non quadrano. Al pronto soccorso RX torace non dice niente, TAC negativa, ha delle esterasi leucocitarie nelle urine. In poco tempo peggiora diventa ipotensione grave, 70/40 mmHg, sempre più tachicardica con una saturazione non ottimale e la temperatura sale a 40. Quindi deve andare in terapia intensiva. È una donna con mille comorbilità e soprattutto ha una grave ipotensione, questa è una donna che sta andando in shock settico che è la fase finale della sepsi. Sospetto shock settico a partenza dalle urine, ha avuto una cistite, infatti i batteri per la sua relativa immunodepressione per il fatto che era diabetica probabilmente sono andati nel sangue e quindi questa è una urosepsi. Quindi viene ventilata, tutta una serie di cateteri, fa l'emocultura, l'urinocultura e tutta una serie di accertamenti che confermano un quadro di shock settico a verosimile partenza dalle vie urinarie. Impostando la terapia antibiotica si vede poi che migliora. Ha un Proteus resistente a chinoloni. Shock settico e ha un' infezione a rene destro, vi ricordate quel Giordano (registrazione disturbata). Questa volta alla fine è andata bene per la paziente. Questa è la storia, cominciò Aristotele, poi Semmelweis, che lavorava in Austria, si accorse che i giovani medici che facevano le autopsie andavano a mani nude dopo a fare un parto e queste donne morivano di sepsi puerperale, mentre in un reparto affianco dove non c'era il passaggio tra l'operazione e il parto anche qui senza lavarsi le mani, vede che morivano meno donne, allora impose di lavarsi le mani. Si vede subito che dopo il suo intervento crollò il numero di sepsi purtroppo però non gli credettero più di tanto. Poi c'è Pasteur che fu anche lui un grande della storia però fece anche una "porcata terribile". Lui mise a punto il vaccino antirabbico, infatti una donna gli portò il figlio con la rabbia e lui gli iniettò un ceppo di virus che aveva inattivato e senza mai aver fatto nessuna altra prova lo inietta nel bambino che guarisce e questo fu l'inizio della vaccinazione antirabbica. Però lui è stato anche un criminale perché non sapeva se il bambino era sopravvissuto per i fatti suoi o per il suo vaccino e allora per togliersi il dubbio inietta nel bambino il virus rabbico più potente che aveva in laboratorio e il bambino per fortuna sopravvisse. Poi ci fu Lister che mise appunto i metodi antisettici. Vedete come alla fine le definizioni sono abbastanza recenti, non tantissimi anni fa viene definita infatti la sepsi come un' invasione da batteri o dalle loro tossine nel sangue a partire da un focolare. I batteri sono nel sangue ma arrivano da qualche parte, per esempio dal polmone, dalle vie urinarie, dalla cistifellea, ed è importante capirlo perché ci sono degli antibiotici che vanno bene per i vari tipi. **INFEZIONE:** è la presenza di microorganismi, ma però non è malattia, voi potete avere il batterio che vi infetta e non avere segni o sintomi. Per esempio più o meno il venti per cento di voi è stato infettato dal parassita della toxoplasmosi che però non ha causato malattia e non ve ne siete accorti. **BATTERIEMIA:** sono dei batteri nel sangue, può non essere una malattia, se voi andate dal dentista e vi fate togliere un dente, nell'ottanta per cento dei casi voi avrete batteriemia, ma voi immunocompetenti senza lesioni cardiache e che non avete nulla, riuscite a fare una clearance del batterio, se invece voi foste dei cardiopatici allora il discorso è diverso, i batteri potrebbero andare ad installarsi su una valvola. Quindi batteriemia non vuol dire malattia per forza. **SIRS:** significa Sindrome della risposta infiammatoria può essere sepsi ma non solo, è etichettata come: Ipertermia (sopra i 38 gradi) o ipotermia (sotto i 36) Tachicardia con frequenza sopra i 90 batt/min. Tachipnea oltre i 20 atti/minuto. Leucocitosi oltre i 12000 GB/mm<sup>3</sup> o leucopenia sotto i 4000 mm<sup>3</sup>. O forme immature maggiori del dieci per cento. Questa storia non è solo malattie infettive infatti altre cose possono dare la SIRS, un infartuato può avere la SIRS, un traumatizzato può avere la SIRS, un ustionato può averla e anche una pancreatite può avere una SIRS. Ora se io ho questi criteri di SIRS più un'infezione documentata delle vie urinarie, con escreato positivo, culture della bile positiva, ovviamente cultura del sangue positiva, allora a questo punto SIRS più infezione accertata si chiama SEPSI. Stiamo attenti a dare i nomi giusti e non a trattare per esempio l'infarto con gli antibiotici perché anche lui può dare la febbre e una leucocitosi. Quando un malato evolve da sepsi a sepsi grave può andare incontro a grave ipotensione, vi ricordate la nostra donna che aveva 70/40 di pressione, che è una grave ipotensione, questo è un'evoluzione verso lo shock settico con una mortalità incrementale molto grave. La sepsi grave è caratterizzata da una multiorgan failure, non funziona il fegato, il rene, il polmone e il cuore. Quindi l'evento sepsi può portare a una disfunzione multiorgano. E poi l'evento finale è lo shock settico che è una sepsi con ipotensione grave che non risponde ai farmaci che dovrebbero aumentare la pressione. Vedete quindi un quadro molto complesso. Ricordatevi la SIRS con ipo o ipertermia, leucocitosi- leucopenia, tachipnea e tachicardia, può caratterizzare varie cose tra cui la sepsi, se ho una SIRS più infezione documentata quella è sepsi. Io ho un'infezione, ho ad esempio una cistite, però per una serie di motivi che sono benefici vedremo come la risposta dell'organismo può essere positiva, ma anche una risposta infiammatoria troppo alta può portare a morte del paziente. Quindi questo può evolvere dall'infezione localizzata, se poi procede posso avere un'infezione multiorgano, se poi vado in ipotensione e ipoperfusione questo diventa shock settico. Questa è una malattia banale ma a poco a poco può diventare un evento che porta a morte, lo shock settico infatti ha una mortalità ancora del 40/50 per cento. Sepsi grave è quella caratterizzata da disfunzione multiorganica, quindi non funziona l'apparato cardiocircolatorio, il polmone, il rene e il tubo digestivo e il cervello, ci possono essere uno o più organi coinvolti da questo evento che caratterizza la sepsi. Il quadro finale, che è quello più drammatico, è l'ipotensione grave che non risponde alle terapie, per esempio a quella donna si cerca di alzarle la pressione perché sennò l'organismo è ipoperfuso con una pressione così bassa. Perché a uno gli viene la sepsi e ad un altro no, non si sa. Per esempio stamattina è arrivato un malato da borgo Trento con una meningite meningococcica. Niente di strano fino a qua, però lui se l'era già fatta nel 2008, e questo è qualcosa di strano, perché non è normale che uno prenda due meningiti in quattro anni, effettivamente probabilmente ci sono delle forme familiari di ipofunzionamento della cascata del complemento. Anni fa ci fu una epidemia a Treviso e la regione decise di vaccinare tutti anche se poi però si scoprì che non c'erano vaccini per tutti. Mi ricordo che uno fu vaccinato, voi sapete che ci



sono vari sierotipi del meningococco e il vaccino ne conteneva uno o due, e lui arrivò da noi con una meningite dell'altro sierotipo, una cosa rara, quindi probabilmente anche questo avevo un deficit di un qualche cosa. Perché dico questo, perché è chiaro che ci sono anche delle basi genetiche. Le malattie infettive hanno dei grossi pregi, perché quasi sempre io so quale è la causa, ho una terapia eziologica, ci manca però ancora la base genetica. Sicuramente non si sa come mai, quando avviene un evento di epidemia meningococcica in una caserma se voi fate un tampone a tutti i militari, a 17 verrà la faringite meningococcica e uno solo avrà la meningite, quindi questo potrebbe essere il futuro per completare il quadro delle malattie infettive. Comunque la sepsi dipende dal batterio, uno stafilococco aureus e uno pseudomonas hanno capacità aggressive di virulenza maggiori rispetto a un coagulasi negativo, e soprattutto dalla risposta infiammatoria. Io spero che di patologia generale vi abbiamo parlato delle cascate di citochine. La multiorgan failure è appunto una evoluzione della sepsi con organi come reni polmoni,.. Epidemiologia: vedete come nell'arco di tanti anni le sepsi sono più o meno aumentate e la sepsi si sta spostando verso età più avanzate. L'Italia è il secondo/terzo posto per vita media. La mortalità è in aumento nonostante un miglioramento per la diagnosi e le cure. Sempre secondo dati americani la sepsi da circa 200.000 morti all'anno, se noi facciamo una proporzione da noi saranno circa 30/40.000 morti. Perché la sepsi diventa sempre più grave? Importanti sono l'età, le malattie croniche (es. malato AIDS sopravvive oggi per decenni ma non è però del tutto immunocompetente), uno che fa la dialisi va avanti molti anni però è un soggetto immunodepresso e poi c'è il problema dell'eccesso di uso di antibiotici, un grosso problema di terapie immunosoppressive, cateteri messi così così e vari problemi frutto della medicina interna. Letalità ancora molto alta, letalità cruda (cruda vuol dire che uno muore per sepsi), però non è detto sempre che uno muore per sepsi, se uno ha anche altre patologie può morire per altre cause che non sono la sepsi, bisognerebbe distinguere tra letalità cruda o attribuibile alla malattia. Per esempio la candida nel sangue da ancora un quaranta per cento di mortalità, però c'è gente che muore con la candida, cioè che sono malati terminali che muoiono anche con la candida. In generale però uno su quattro muore per la candida. Qui parlano di 65.000 morti all'anno per infezioni nosocomiali negli Stati Uniti. Anche perché almeno un terzo dei malati denunciano il medico per delle sue colpe. Qui fa vedere insieme la mortalità per AIDS, cancro del colon, cancro della mammella e sepsi, vedete come la sepsi è causa di morte maggiore rispetto all'AIDS e a varie forme di cancro. In Italia hanno fatto uno studio sulla mortalità del paziente con sepsi grave che è risultata superiore al cinquanta per cento, hanno partecipato soprattutto reparti di terapia intensiva e vedete come la proiezione sarebbe all'aumento. Questo invece è un lavoro pubblicato su New England, ha un qualcosa di mostruoso, nel senso che sono settecentocinquanta milioni (?? prova a sentirla tu..) di sepsi inviate in un arco di tempo, e cosa ci dice questo lavoro: che tutto aumenta, ci sono gram neg. gram pos. e funghi in particolare le candidi, infatti si vede come le candidi sono aumentate da cinquemila in un anno a più o meno ventimila. Da dove partono questi batteri che arrivano nel sangue? Partono spesso nel polmone, ad esempio uno arriva con una polmonite da pneumococco e voi vi ritrovate lo pneumococco non solo nell'escreato ma anche (registrazione disturbata..), poi dal catetere venoso centrale che si infetta attraverso l'infezione nel luogo di inserzione, poi dalle infezioni intraaddominali, soprattutto delle peritoniti, dalle infezioni delle vie urinarie, sono sempre più frequenti le infezioni gravi ai tessuti molli, per esempio fascite necrotizzante o cellulite.. È ovvio che tutto ciò ha anche e soprattutto un significato terapeutico perché qui io devo curare la sepsi ma anche la polmonite, ho bisogno di un antibiotico che arrivi al luogo di infezione, per esempio la daptomicina è un grande farmaco ma non arriva al polmone per cui sullo pneumococco in se sarebbe buono ma è inattivata e quindi lì non funziona. Un altro esempio è il cloramfenicolo che viene glicoronato a livello epatico e viene eliminato in formula inattiva, quindi conoscere da dove parte l'infezione vuol dire curare bene il paziente. Queste qua le (registrazione disturbata) infezioni sono dovute allo stafilococco e nel 90% dei casi devi usare dei farmaci particolari. Siamo bravi a fare la diagnosi, abbiamo sempre di più AIDS, oncematologici, alcolisti, diabetici.. Domanda di uno studente sul perché le sepsi da candida sono aumentate così tanto? La risposta del professore è che sono aumentate perché sono legate a malati in generale gravi, con catetere venoso centrale. In particolare un tipo di candida, la Candida Parapsilosi, è collegata al catetere e poi c'è tutta la patologia cosiddetta iatrogena, infatti le candidi noi tutti le abbiamo, le donne a livello vaginale e poi in generale a livello intestinale, quindi se si danno medicinali che possono ledere la parete intestinale come i chemioterapici per il cancro o per il morbo di Chron, quella candida passerà dall'intestino al sangue. Un soggetto normale non si prenderà mai la candida, è un soggetto immunocompromesso e in alcuni casi con un catetere venoso centrale che la prende. Quindi trapiantati, processi invasivi, batteri resistenti e prolungamenti della malattia. La letalità di una sepsi non grave è del 16% e si triplica nello shock settico! lo shock settico è difficile trattarlo in malattie infettive, se lo si tratta qui bisogna chiamare come minimo il rianimatore, e avvisarlo che il malato è grave così poi se serve viene trasferito. Questa è la piramide, tante sepsi meno sepsi gravi e meno ancora shock settici, ma vedete come la mortalità passa dal 15% al 40% negli shock settici. Questi sono tutti motivi sfavorevoli che abbiamo già detto, un malato va male, ma va male per esempio per fatti genetici, per l'età avanzata, poi se ha diabete, ipertensione, shock settico, problemi renali, batteriemia, neutropenia (un malato di leucemia lo si cura azzerandogli i globuli bianchi e se questi arrivano a meno di 100, la probabilità che abbia una neutropenia febbrile è elevatissima, quindi bisogna cercare di tenerlo in vita finché i neutrofili e in generale i globuli bianchi risalgono, se non risalgono potete dargli tutte le terapie che volete ma il paziente non si riprende. Bisogna ricordarsi sempre che c'è il medico con gli antibiotici e poi c'è l'organismo, voi potete abbassare un po' di batteri, ma poi se non c'è l'immunità quel malato muore. L'uso intempestivo e inadeguato di antibiotici: lo vedete in questo schema dove sono stati studiati 2000 pazienti con batteriemia da gram negativi, qui in 670 hanno sbagliato la terapia mentre in 1400 l'hanno azzeccata, la mortalità era 34% da una parte e 18% dall'altra. Ma come mai allora in alcuni hanno sbagliato? Perché nell'epoca moderna i batteri resistenti non sono tanto facili da colpire e nemmeno posso dare tutti i farmaci o l'associazione più potente, sennò sprecherei troppi farmaci, si cerca allora di ragionare e qualche volta si sbaglia. Domanda: quale è la differenza tra mortalità e letalità? Risponde che sono simili e in generale sarebbe più logico usare letalità.. Slide con due gruppi che hanno entrambi una sepsi severa e in uno hanno dato la terapia appropriata con sopravvivenza all'ottanta per cento, invece con quella sbagliata la sopravvivenza è al settanta per cento, poi ci sono due gruppi con lo shock settico dove chi è stato trattato in modo appropriato ha una sopravvivenza del 60%, nell'altro ne muoiono invece sette su dieci. Ora spiega che lui è dell'idea che i quadri gravi dovrebbero affrontarli i grandi ospedali, perché hanno tutti i reparti che servono, per esempio un caso di endocardite ha bisogno del reparto di cardiocirurgia disponibile. Le cause: se arriva al reparto una sepsi da casa o una sepsi presa in ospedale sono due cose diverse, le sepsi acquisite in comunità sono stafilococchi probabilmente da ascesso cutaneo, poi c'è il coli da

urosepsi (che da spesso infezioni delle vie urinarie) poi c'è lo pneumococco che da polmoniti, quindi la sepsi deriva da malattie del territorio da polmoniti, cistiti, da infezioni ai tessuti molli.

In ospedale il discorso cambia perché lo stafilococco coagulasi negativi e l'aureo sono tutti batteri legati a infezioni ai cateteri venosi centrali, oppure il coli, o la klebsiella. In ospedale la prima causa è legata al catetere venoso centrale e delle volte poi capitano dei guai, per esempio una volta c'erano state quaranta sepsi e alla fine si capì che erano state date dal kit per la disinfezione del catetere che era infatti, infatti tutte le volte che lo disinfettavano in realtà lo stavano infettando con quel batterio. C'è qualche differenza tra ospedali europei e americani però non grandi cose, gli stafilococchi sono una grande causa di batteriemie nosocomiali, sepsi legate al catetere, anche l'enterococco e la candida. Negli ospedali europei invece prevale il coli quindi soprattutto urosepsi prevalentemente dal catetere venoso centrale. I grandi problemi sono Stafilococchi aureus ed epidermidis, Coli, Proteus Klebsiella e pseudomonas e la Candida che è la più mortale. A Verona in terapia intensiva si vedono soprattutto Stafilococchi coagulasi negativi e poi l'Aureo, tutto ciò è collegato al catetere, poi Candida, pseudomonas, coli ed altri germi. Domanda: il motivo per cui queste infezioni partono dal catetere venoso centrale e non per esempio da un accesso come per esempio da un accesso alla vena periferica, perché comunque sono anche quelle cose che rimangono a lungo a contatto, quale è? Partono da tutte queste cose, perché noi andiamo a bucare la cute che è normalmente colonizzata. In una sepsi che è correlata al catetere vediamo che i batteri sono quelli presenti sulla pelle come stafilococco aureus ed epidermidis, quindi c'è qualche batterio gram negativo, ma soprattutto sono gram positivi, per cui se siamo abbastanza certi che la nostra sepsi parta dal catetere bisogna ammazzarli (registrazione disturbata). Se voi prendete gli splenectomizzati questi si fanno delle sepsi terrificanti da batteri capsulati che sono pneumococco, meningococco e haemophilus. I tossici dipendenti si sparano dentro quello che hanno sulla pelle. Il paziente neutropenico è uno che ha 100/200 leucociti, questo può avere di tutto e i batteri passano dall'intestino o dalla cute. Uno che ha una polmonite, soprattutto se è di comunità sarà da pneumococco, se invece ho una sepsi da uno che è in rianimazione ed è ventilato sarà da pseudomonas o dallo stafilococco aureus. Un'urosepsi in comunità è data da coli, ma in ospedale può avere vari batteri, se uno ha una peritonite i batteri sono due da una parte il bacteroides fragilis che è un anaerobio e il coli. Se uno ha infezioni alle vie biliari ha i gram negativi. Quindi vedete come ogni sepsi ha alle spalle una infezione localizzata, la conoscenza dell'infezione mi consente una terapia, io devo intervenire entro poco ore e avete visto le differenze se azzecco o meno la terapia. Poi se uno ha la meningite sarà neisseria o pneumococco. La patogenesi: in parole povere noi abbiamo dei microrganismi che sono gram negativi, gram positivi i funghi e anche i virus. La patogenicità dei gram negativi risiede nell'LPS, i gram positivi hanno la parete cellulare (acido lipoteicoico e proteoglicano) e tossine, e poi abbiamo i funghi e infine i virus, dove se uno ha una malattia virale il virus è nel sangue. I batteri i funghi e i virus elaborano una serie di prodotti microbici che vanno a stimolare la risposta infiammatoria che è basata soprattutto sulla produzione di citochine. Vedete IL-1, IL-8 e TNF, si creano insomma tutto ciò che serve, soprattutto per danni endoteliali che danno ipoperfusione e ipotensione. Il problema è che noi abbiamo una risposta anti infiammatoria. Quando c'è una parte di microrganismo, come l'LPS, il nostro organismo reagisce con una risposta infiammatoria e ad un certo punto deve scattare il meccanismo antinfiammatorio, che deve spegnere la risposta che se continuasse mi porterebbe a morte. Io ho una risposta infiammatoria, mi partono tutte le citochine, TNF... l'organismo reagisce, ora se ad un certo punto, dopo la risposta infiammatoria, ho la risposta antinfiammatoria la cosa si spegne e quindi una risposta bilanciata mi porta unicamente alle terapie. Se ho un eccesso di risposta infiammatoria senza la partenza di una risposta antinfiammatoria l'organismo va incontro a morte, come va a morte anche se ha una risposta infiammatoria poco potente e quindi non riesce a eliminare i microrganismi o le tossine.

Quindi i sintomi dello shock settico sono legati anche alla risposta dell'organismo che mi fa da una parte la risposta infiammatoria, ma che ad un certo punto deve essere bloccata se non mi porta a morte. C'è una corrente di pensiero che ritiene importante usare il cortisone anche nelle polmoniti, perché dicono che come antinfiammatorio spegnerebbe la risposta, comunque ricordatevi che l'organismo parte e qualche volta è la stessa risposta dell'organismo che mi porta a morte. L'endotelio gioca un ruolo importante, perché se ho delle lesioni importanti mi aumenta la permeabilità ed entrano i liquidi, il che mi porta anche a delle problematiche terapeutiche perché se un farmaco è idrofilo e mi è aumentato molto il liquido, dovrò darne molto di più. In una sepsi darò molto di più della dose che darei a un soggetto normale. L'alterazione dell'endotelio ha un ruolo centrale in quanto il danno delle cellule endoteliali induce la produzione di metaboliti, ma soprattutto è la permeabilità del microcircolo che provoca uscita di liquido dall'endotelio e quindi un calo pressorio con ipotensione.

L'ipotensione e i difetti di perfusione mi causano quella multiorgan failure. Ci sono anche problemi di coagulopatia perché alcune citochine intervengono anche in questo ambito e si arriva alla coagulazione intravascolare disseminata, che mi può portare a gravi emorragie e atrofie. L'infiammazione e la risposta antinfiammatoria vediamo che sono in equilibrio, se c'è bilanciamento corretto il malato guarisce se non il malato non guarisce e può morire. La fisiopatologia: alterazioni che possono essere multiorgano. Il polmone può non funzionare, edema polmonare per esempio, affaticamento della muscolatura respiratoria, ipoperfusione del rene, oliguria o necrosi tubulare. La coagulazione: leucocitosi- leucopenia, anche le piastrine scendono, il malato si può anemizzare, posso avere delle alterazioni fino al coma e anche a livello del rene, quindi tutti gli organi possono essere colpiti. Tra gli organi che sono coinvolti in quella tappa evolutiva che ha la sepsi grave ci sono soprattutto l'apparato respiratorio, l'apparato circolatorio, il rene, il sistema nervoso centrale e il fegato. Domanda: come mai nella sepsi da gram negativi c'è leucopenia? Nella sepsi da gram negativi c'è una leucopenia che è legata alla liberazione di endotossina che ha una attività potenzialmente litica contro i globuli bianchi, non è sempre leucopenia, diciamo che si realizza meno la leucopenia(?). Mentre nella sepsi da gram positivi in generale c'è una grande risposta. Multiple organ failure sono tutti organi che all'inizio non entrano nulla ma il danno endoteliale andrà poi a ledere tutta una serie di organi. Le classificazioni: (registrazione disturbata) qualche volta è sepsi di origine ignota quindi io faccio tutte gli esami del caso, però la lastra è negativa la tac non mostra nulla... e non ho idea da dove parta. Poi ci sono sepsi da catetere Malati immunocompromesso Vie urinarie Addome Paziente ustionato Meningite Artrite settica Fascite necrotizzante Malattia infiammatorie pelvica E piede diabetico, è una grande tragedia si infetta spesso e a volte c'è gangrena. La clinica: Ci sono sintomi generali come la febbre, che però il malato che assume cortisone non ha. L'anziano è iporesponsivo quindi se ad un soggetto normale avrà la febbre a quaranta un anziano la temperatura potrebbe rimanere sui trentasette e mezzo. In generale tachicardico, ipoteso e agitato. Può avere problemi addominali. Artralgie ecc. Alterazioni a livello renale. E poi segni dell'infezione. Mostra una slide con due immagini, una con petecchie da meningite, poi un paziente che ha sepsi da

candida. Poi c'è un'altra immagine con Ecthyma gangrenosa, che colpisce gli immunodepressi e bisogna mandarlo rapidamente in rianimazione, è una sepsi da pseudomonas aeruginosa rapidamente mortale. Non bisogna sottovalutarle. Per esempio la fascite necrotizzante dovuta a streptococco di tipo A una volta ha ucciso un muratore che si era dato una martellata e poi è morto solo dopo quattro ore. Diagnosi: Criteri: febbre, ipotermia/ ipertermia, tachicardia, tachipnea, la SIRS. Malato che trattiene liquidi o l'endotelio che ne butta fuori, ha poi una glicemia coadiuvante e poi gli esami come la PCR.. L'ipotensione, la funzionalità cardiaca, la pressione arteriosa, la saturazione d'ossigeno che è bassa, malato che ha problemi renali o di diuresi ha la creatinina che si alza. Può avere una coagulopatia e una diminuzione delle piastrine. E poi ci sono i segni di ipoperfusione, un esame molto importante sono i lattami(?). La microbiologia ovviamente diventa fondamentale, si devono cercare i batteri dove sospettiamo sia partita l'infezione. Proteine che possono essere utili sono la proteina C reattiva, che però parte un po' dopo e rimane alta, e la procalcitonina che compare subito e poi se si azzecca la terapia si abbassa molto prima, quindi ha un duplice vantaggio, è un indice di out come positivo cioè ci dice se il paziente sta andando bene.

L'emocultura, va fatta, però la positività delle emocolture è molto varia, per esempio se abbiamo un'endocardite se il malato non ha fatto antibiotici la vedete, ma se avete una pielonefrite la emocultura è difficile la evidenzi, quindi va fatta sempre ma non sempre da i risultati, dipende dalla malattia, ad esempio in una tromboflebite funziona sempre mentre in un'osteomielite se ne trovano una su due. Un esempio drammatico è per esempio se abbiamo una candidemia e facciamo l'emocultura bene anche se il malato ha la candidemia nel sangue la trovate nel 50% dei casi! perché di funghi non c'è ne sono tanti in giro ecco perché oggi si consiglia di prendere 60ml. Il consiglio è quindi che quando si fa l'emocultura di farne qualcuna in più e anche di farne almeno due, anche se è in sepsi. Le raccomandazioni per l'emocultura: per ogni emocultura è prendere 20ml mettere nei due flaconi aerobi e anaerobi, il minimo sono due venipunture diverse, ma l'ideale sarebbero tre, con un tempo tra l'una e l'altra di almeno quindici minuti. Adesso i tempi di risposta sono più rapidi. La terapia non la descrive molto poiché dice che non abbiamo ancora fatto farmaco, però solo per dire la terapia, (registrazione disturbata), è uno il trattamento però c'è anche la parte rianimatoria e del ripristino del volume che è fondamentale, la terapia vaso attiva (per aumentare la pressione), l'uso di cortisone a dosi non alte con azione antiinfiammatoria e poi altre cose.. L'antibiotico deve essere se possibile battericida, che ammazzi i batteri, in generale si usa una associazione perché non so bene la specie batterica, quindi si dà in vena perché deve agire subito, a dosaggio elevato e ovviamente la terapia dipende dall'idea che ho del tipo di infezione. Ovviamente oggi è tutto più difficile perché ho dei batteri molto resistenti. La sepsi correlata al catetere è un evento molto importante, catetere centrale o periferico, bisogna fare delle culture sia da vena periferica che prelevate dal catetere direttamente, comunque per dare un'idea vedete che ci sono circa 250.000 batteriemie CVC-correlate all'anno, quindi il 5% delle persone che hanno catetere prendono un'infezione di questo tipo. Quali sono i germi? Sono soprattutto quelli presenti nel momento in cui si inserisce il catetere o perché non è seguito bene nel tempo. Per esempio ci sono ospedali, non in Italia, che hanno una equipe specializzata solo nel controllare i cateteri. Perché uno si infetta? Perché quando si buca ci sono i batteri sulla pelle, quindi la flora endogena della pelle. Vi ricordo che i batteri gram positivi producono il glicocalice o biofilm, cioè si mettono assieme e producono questo mantello polissaccaridico che li protegge dalla fagocitosi.

Un neutrofilo che arriva non riesce a mangiarlo e poi al suo interno i batteri entrano in uno stato di quiescenza, quindi poiché molti antibiotici agiscono quando il batterio è attivo questo li rende inefficaci contro. Questo biofilm è tipico del catetere o nelle protesi e bisogna assolutamente rimuovere il catetere o le varie protesi se non si guarisce. Da ultima la neutropenia febbrile, (per motivi iatrogeni) quando un malato viene trattato e si arriva a meno di mille neutrofili, questa è una neutropenia che comincia a diventare grave.

Ci sono varie classificazioni, lieve tra 1500 e 2000, moderata tra 1000 e 1500 e grave da 500, diciamo che dai cento in giù tutti questi si fanno un evento febbrile.

La forma gravissima è sotto i cento, diciamo che se uno ha meno di cento neutrofili per qualche giorno la probabilità che questo si faccia una sepsi è alta. Dipende appunto dalla gravità della neutropenia e dalla durata, il nostro compito è tenere in vita il malato sperando che i neutrofili salgano. Vedete come se si hanno meno di cento neutrofili almeno uno su due si fa un evento infettivo. Se ho meno di cento neutrofili questo mi dura qualche giorno il 100% e poi ha una infezione grave, mentre se ne ho mille il 100% mi dura qualche settimana. Nella metà dei casi sono FUO, cioè infezioni non documentate, nell'altra parte sono lesioni di varia natura. Purtroppo nel 48% dei casi non riescono a capire l'origine. Sulla terapia antibiotica solo due cose, vedete come viene messa in evidenza l'importanza della precocità della terapia, in generale associazioni, e poi bisogna rivedere il malato, cioè se il malato dopo massimo 48 ore è ancora immunodepresso deve cambiare la terapia, ma non aggiungere dei farmaci, deve cambiare proprio la terapia di solito.

---

## Lezione di Malattie infettive del 4/12/2013 (1)

---

MALATTIE INFETTIVE  
04/12/2013

Sbobinatore Fraccaro Marta

Revisore Simonetto Chiara

*Il prof. inizia la lezione facendo un rapido ripasso della sepsi, argomento già trattato nelle lezioni precedenti (Ndr)*

Prima di tutto facciamo un **rapido ripasso della sepsi** e in particolare vediamo un attimo la SIRS e la sepsi.

Slide Relazione tra infezione sepsi e sirs:

La SIRS è caratterizzata da tachipnea, tachicardia, febbre. E' una risposta infiammatoria che riconosce anche altre cause tipo un politrauma (ustionati), una pancreatite ecc.

La SIRS può essere anche una sepsi quando abbiamo questi segni e sintomi collegati a isolamento microbiologico. C'è quasi sempre un' infezione localizzata che può essere bloccata come tale.

*Il prof riporta il caso di una pz dell'ospedale di Borgo Roma:*

Una donna si presenta in ospedale per perdite vaginali non ben chiare, dove le viene eseguito un curettage per un prelievo cellulare senza profilassi (che è anche giusto). Dopo 3 giorni la donna presenta febbre alta, va dal medico di base che la manda direttamente al Pronto Soccorso di Borgo Roma. La paziente presenta febbre a 40, leucociti alti, PCR elevata e una leggera insufficienza renale. Qua il medico incredibilmente la manda a casa con un antiinfiammatorio. La donna peggiora, viene ricoverata il giorno dopo e muore dopo 48 ore per shock settico. E' difficile in questo caso difendere il medico del pronto soccorso.

In seguito si è capito che la paziente aveva un ascesso all'ileopsoas, che è un evento raro, ma il collegamento c'è.

Comunque sia il medico non doveva assolutamente mandarla a casa dato che era già verso la sepsi grave al momento dell'arrivo in pronto soccorso e secondo le linee guida internazionali ("campagna contro la sepsi") bisogna intervenire entro le prime 5 ore per evitare la morte del paziente in sepsi.

E' la precocità dell'intervento nel fare diagnosi e nello specifico dare un antibiotico che blocca la rapida evoluzione della sepsi. Se non si interviene la sepsi va velocemente verso una compromissione multi organo e shock settico con un'elevata mortalità.

La SIRS evolve verso la forma grave quando essenzialmente c'è una compromissione legata a un'ipoperfusione del cuore, dei polmoni, dei reni ecc. Quando si arriva allo shock settico la mortalità arriva al 50-60% e c'è una grave ipotensione che non risponde più neanche alla terapia.

*Il prof salta velocemente alcune slide dicendo che son cose che ha già detto.*

L'incidenza della sepsi sta aumentando soprattutto perché stanno aumentando i malati immunocompromessi quali dializzati, trapiantati, leucemici, oncologici, ma anche persone anziane in quanto a una certa età (80-90 anni) gli organi è difficile che abbiano un funzionamento perfetto (fisiologico).

Dalla slide vedete come la mortalità cruda della sola sepsi è ancora di 1 su 4 (35%), quindi è una malattia ancora molto grave. Le cause di sepsi sono tutte in aumento: oggi al primo posto abbiamo i Gram + quindi *Stafilococcus Aureus (SA)*, ma forse i guai peggiori li avremo nei prossimi anni quando la causa saranno i Gram - quindi sia *Pseudomonas*, ma soprattutto gli *Enterobatteri* che sono in grado di produrre enzimi inattivanti.

C'è poi un aumento molto netto delle candidemie.

**Slide: Sedi di infezione**

Da dove parte la malattia sepsi?

1. polmone
2. sangue
3. organi intraddominali
4. tratto urinario
5. cute e tessuti molli
6. altro

Se curata bene la sepsi non ha una mortalità elevatissima (7-17%), ma già la sepsi grave arriva al 20-53% fino a triplicare in caso di shock settico e arrivare al 63% (necessità di rianimazione).

Un reparto medico specializzato tipo Malattie Infettive può curare una sepsi anche grave con certi limiti, ma ricordate che per definizione uno shock settico deve andare in Rianimazione.

I fattori prognostici sono i soliti come età avanzata ecc.

I batteri sono diversi se sono acquisiti in comunità o in ospedale:

- nell'ambito della comunità prevale lo *Pneumococco* (quindi infezione ai polmoni), poi abbiamo un buon numero di *Escherichia Coli* (vie urinarie), poi c'è *SA* e coagulasi negativi (pelle), infine una miscellanea;

- in ospedale invece abbiamo al primo posto gli SA (collegati a catetere centrale) e poi abbiamo i Gram – (polmonite, infezione vie urinarie da Klebsiellae, Proteus, ecc).

Ci sono poi una serie di ipotesi eziologiche:

- i pazienti con catetere presentano spesso infezione da catetere da SA o da enterobatteri (urocateteri)
- i tossicodipendenti presentano soprattutto infezioni SA, raramente da Gram – o da candida
- gli splenectomizzati devono essere sistematicamente vaccinati contro Pneumococco, Meningococco e Haemophilus Influenzae in quanto rischiano, in caso di infezione, (soprattutto da pneumococco) sepsi devastanti.

Quindi a seconda della malattia di base che presenta il paziente si può pensare a qual è il germe in causa e partire con una terapia, si fanno poi le emocolture e si stabilisce la terapia definitiva.

Non c'è dunque una terapia ideale per la sepsi, questa viene stabilita caso per caso a seconda di quello che il paziente presenta. Ad esempio nel caso di un'ustione grave i germi da infezione sono 2: Pseudomonas o SA, si cerca di coprire quindi questi 2.

In generale si deve cercare di coprire idealmente l'80% dei possibili agenti eziologici.

### Patogenesi

Per sintetizzare al massimo, i batteri o funghi elaborano dei prodotti microbici che stimolano la risposta infiammatoria e l'attivazione delle difese. (scorre velocemente le slide)

Il vero problema è il bilanciamento tra l'attività infiammatoria che è la doverosa risposta e lo spegnimento della stessa con l'attività antiinfiammatoria. Se un paziente con sepsi continua a produrre ininterrottamente la risposta infiammatoria può arrivare a morte, tanto quanto arriva a morte se la risposta non è adeguata.

Se il malato è un iporesponsivo ad es. paziente con AIDS (1 CD4 contro i 1000 CD4 normali o un grave neutropenico febbrile (100 o meno di 100 neutrofili) in genere o si riprende subito con la terapia o muore.

Del ruolo dell'endotelio che è fondamentale abbiamo già parlato per cui andiamo oltre.

Quali sono le alterazioni dell'organismo nella sepsi?

- alterazioni cardiovascolari: vasodilatazione e ipotensione che porta all'ipoperfusione d'organo (sepsi grave), tachicardia ecc
- alterazioni polmonari: iperventilazione e frequente edema polmonare
- DIC, ovvero Coagulazione Intravascolare Disseminata, con sanguinamenti importanti
- leucocitosi, leucopenia, anemia, piastrine basse
- alterazione del SNC (coma)
- problemi intestinali
- insufficienza surrenale

L'insufficienza d'organo è dunque presente in una percentuale elevata di malati con sepsi grave.

### Clinica

La clinica è estremamente varia a seconda delle diverse zone corporee colpite. In genere si ha febbre alta, ma non sempre è così perché ad es. se il paziente è anziano può presentare febbre bassa anche in presenza di sepsi, o se il paziente è sotto cortisonici la febbre è mitigata dai farmaci.

Quindi anche se in generale la sepsi si presenta con ipertermia con brivido scuotente, è raccomandata l'emocoltura anche se non in presenza di febbre, specie in alcune forme particolari.

Il paziente può presentare quindi una serie di segni e sintomi: polso tachicardico, problemi neurologici, problemi intestinali, dolori articolari da artrite settica (gonococco), oliguria-anuria-proteinuria, segni di localizzazione in base al focolaio, manifestazioni cutanee (se ad es. si ha ectima gangrenoso bisogna mandare il paziente subito in rianimazione perché ha un'evoluzione fatale rapida).

### Diagnosi

Viene fatta in base a parametri clinici:

febbre  
tachicardia e tachipnea

leucopenia e neutropenia

PCR molto elevata (fino a 300-400, normalmente fino a 5)

ipotensione

saturazione bassa

disfunzione d'organo

Se possibile è fondamentale documentare sempre sul piano microbiologico: quindi fare emocolture, urocolture, prelievi, prelievi cutanei, biopsie e tutto quanto necessario.

Un esame che si fa ormai da tempo è anche la PCT, la pro calcitonina, che sale rapidamente anche prima della PCR e se la terapia è giusta scende anche rapidamente.

### Emocoltura

Nelle forme infettive da sepsi siamo al 100% di positività.

Il numero minimo di emocolture da fare è 2, ma è sempre meglio farne 3 nell'arco di poco tempo (più o meno un'ora)

Si prelevano 10 ml di sangue per provetta.

### Terapia

E' multifattoriale, si tratta quindi l'infezione e si usa una terapia rianimatoria nell'ambito dello shock settico.

Si somministra subito un antibiotico battericida (non batteriostatico) entro 1 ora, poi antibiotico di associazione, per via endovenosa in dosaggio elevato.

Poi bisogna ricordare la **batteriemia correlata al catetere** (slide con disegno): sono essenzialmente i batteri che abbiamo sulla pelle che, al momento dell'inserzione o a causa di una non buona gestione del sito di inserzione, possono entrare dalla pelle al sangue (stafilococchi).

Questo è abbastanza frequente e nel 90% dei casi le infezioni sono date da batteri della pelle (Stafilococco Epidermidis o Aureus). I batteri aderiscono al catetere, formano lo slime o glicocalice, ovvero una sostanza polisaccaridica, che li difende dai neutrofili e dagli antibiotici; quindi in genere il concetto di base è: se abbiamo un'infezione catetere-correlata bisogna togliere il catetere (o protesi).

Il problema è quando questo non può essere fatto, per esempio nei casi di protesi aortiche che se vengono rimosse causano la morte del paziente. In questo caso si fanno terapie soppressive con antibiotico a vita. In questo caso non si guarisce, ma si tenta di tenere sotto controllo l'infezione.

L'altro punto importante è la **neutropenia febbrile**, tipica dell'oncoematologia, relativamente all'uso di terapie citostatiche che danno come epifenomeno una diminuzione dei globuli bianchi, soprattutto dei neutrofili (lieve dai 1500 in su, moderata dai 1000 ai 1500, grave da 0.5 a 1000).

La cosa importante però non è tanto la gravità della neutropenia, ma la durata. Compito del medico che vede un paziente con una neutropenia grave è tenerlo in vita, sperando poi che con i fattori di crescita o anche da solo il midollo si riprenda e torni a valori normali.

Se i neutrofili rimangono così bassi per giorni il malato ha un rischio di morte elevatissimo.

Quindi l'importante è che la neutropenia, specie se grave, duri per meno tempo possibile perché ad esempio se ho una neutropenia <100 ho il 100% di probabilità che dia origini a eventi sistemici gravi. *(ho un po' rielaborato)*

## ENDOCARDITE

Parliamo ora di questa forma di sepsi. Partiamo da un caso clinico.

Abbiamo un paziente giovane che da 10 giorni presenta febbre, astenia, dolori al petto. Sappiamo che è un tossicodipendente. E' lucido e orientato, ha un'epatomegalia.

Presenta una lesione alla coscia destra da cui fuoriesce materiale purulento: in pratica il paziente "si è fatto" in questa zona e ha sviluppato un ascesso, quasi sicuramente da stafilococco, che a quanto pare non è rimasto fermo solo in quella zona.

(slide) Se andiamo a guardare le analisi del sangue vediamo che ha:

- Globuli bianchi = 15000, quindi una leucocitosi anche se non gravissima
- è leggermente anemico
- piastrine tendenzialmente basse
- PCR = 200 (normalmente <5)
- PCT = 8 (normalmente <0.25)
- Leggera insufficienza renale

Presenta poi una polmonite *(slide con immagine radiografica che mette in evidenza multipli addensamenti)*.

Il paziente viene ricoverato perché è tipico dei tossicodipendenti sviluppare una lesione cutanea con ascesso (iniezioni di droga senza sterilizzazione). Questo in genere va nel sangue e può dare una polmonite, spesso anche un'endocardite.

Quindi ricordate se tossicodipendente la triade: lesione cutanea – polmonite – endocardite.

Il paziente ha 39 di febbre, è dispnoico, tachicardico e ipoteso.

Vengono fatte 3 emocolture e il paziente viene ossigenato.

Si effettua quindi un ecocardio, ovvero un esame che permette di vedere l'interno del cuore, lo stato delle valvole e soprattutto permette di rilevare la lesione tipica che è la **vegetazione** (nel tossicodipendente generalmente sulla tricuspide). Il paziente viene quindi curato.

*(Nota del prof: a volte una malattia grave come questa spaventa i tossicodipendenti che smettono di drogarsi o per lo meno cambiano droga e modalità di somministrazione, ma molte volte questo non succede e allora possono fare anche più di un'endocardite. Qua a Verona i cardiocirurghi in generale si rifiutano di operare pazienti tossicodipendenti con endocardite).*

Le endocarditi effettive sono quindi delle sepsi in cui il focolaio sepsigeno è nell'endocardio, in questo caso nella tricuspide. Ci sono moltissimi modi per classificare le endocarditi (ne adottiamo una che mi sembra il più corretto).

Le endocarditi quindi possono essere:

1. su **valvola nativa** (ovvero sulla valvola naturale del paziente)
2. su **protesi** (su valvola protesica, più difficile da curare)
3. in **tossicodipendenti**: quindi ascesso cutaneo – polmonite – endocardite
4. **nosocomiale** (post operazione al cuore)

Per quanto riguarda l'incidenza (vedi slide):

nella popolazione generale è di 2-12 casi su 100.000,

tra i tossicodipendenti è di 150-2000 su 100.000.

C'è poi un altro punto da sottolineare: fino a un secolo fa era la malattia dei giovani (30-40 anni), mentre attualmente riguarda sempre di più l'anziano. Spesso nell'anziano parte da problemi all'intestino, ad esempio da una diverticolite. A volte da un cancro al colon non precedentemente diagnosticato e che viene rivelato proprio con l'endocardite.

Il problema maggiore è che nell'anziano segni e sintomi sono molto più sfumati che nel giovane (ad esempio febbre molto meno elevata).

La letalità non è altissima, intorno al 20%, ma per questa malattia serve che in ospedale ci sia un infettivologo bravo, un cardiocirurgo e la possibilità di fare un ecocardio.

### **Agenti causali**

Gli agenti causali sono prevalentemente i Gram + :

Streptococchi (Viridans, Bovis, Mitis) soprattutto su valvole native,

Enterococchi (streptococchi gruppo D),

SA o Edipermidis (coagulasi negativi) tipicamente su valvola protesica e nei tossicodipendenti.

Meno frequenti le endocarditi da Gram – e ancora meno frequenti quelle da funghi (in questo caso però se non operato il paziente muore sempre).

### **Fattori predisponenti**

- Protesi valvolare
- Età (valvulopatie degenerative)
- Procedure diagnostico – terapeutiche invasive (es. cistoscopia, broncoscopia, colonscopia)
- Cardiopatie congenite e acquisite
- Diabete
- Emodialisi
- Dilatazione uretrale
- Scarsa igiene dentaria (specie negli anziani e nei tossicodipendenti che non sentono dolore in quanto sotto sostanza, come metadone ad es.)
- Chirurgia periodontale (80% dà positività di batteri nel sangue), estrazione dentale, lavaggiodei denti con setole dure e anche masticare chewing gum (ovviamente questo dà problemi in pazienti che abbiano già problemi di cardiopatie o con valvole protesiche).

Quindi molti atti sia medici che quotidiani, quali ablazione del tartaro, danno batteriemie che nella popolazione sana non sono un problema, mentre nei pazienti con cardiopatie o altro devono essere contrastate con profilassi antibiotica.

*Il prof scorre alcune slide che ripetono i concetti precedenti.*

Riassumendo: un trauma (di varia origine) causa diffusione di batteri in circolo (batteriemia).

I batteri migrano al cuore, aderiscono alla valvola nativa o protesica, si attaccano, colonizzano e si moltiplicano e danno luogo alla vegetazione.

I batteri partono prevalentemente da infezioni:

- dentarie
- genitourinarie
- cutanee (soprattutto per tossicodipendenti)
- nei polmoni

*Il prof mostra una serie di slide con immagini delle vegetazioni.*

Le vegetazioni si presentano come forme polipoidi che pendono dall'endocardio/dalla valvola/dalle corde tendinee.

Sono degli ammassi di fibrina, eritrociti, batteri scarsamente vascolarizzati e questo rende più difficile curare l'endocardite.

Mentre per una sepsi in media bastano 15-20 giorni di terapia, con l'endocardite si arriva a 4-6 settimane proprio perché l'antibiotico arriva male (nella protesi non arriva proprio, per cui bisognerebbe operare e togliere la protesi).

Se non curata bene e precocemente l'endocardite può portare a lacerazione delle corde tendinee, perforazione delle valvole, e nei casi peggiori se si stacca un pezzo di vegetazione e va in circolo può portare ad ascessi cerebrali (dove gli antibiotici arrivano ancora meno bene). Bisogna quindi attuare una terapia medica precocissima, ma anche interventi cardiocirurgici precoci.

*Slide con elenco dei sintomi.*

I sintomi sono tra i più vari, il più frequente (80%) è la febbre elevata, non giustificata da altro. Questa rimane il sintomo cardine, poi un'altra cosa da tenere in considerazione per fare diagnosi di endocardite è la possibile presenza di un soffio (magari che prima non c'era).

Gli altri sintomi possono essere emboli settici o fenomeni di vasculite. Tutti gli altri sintomi sono davvero troppo poco specifici e si presentano in percentuali molto basse nelle endocarditi per poter fare diagnosi basandosi su di essi.

Da considerare sono ad esempio anche le petecchie sottoconguntivali, i noduli di Osmer e le lesioni emorragiche periferiche, ma comunque non sono sufficienti per fare diagnosi.

Quindi di fatto non è una diagnosi facile.

Le complicanze più gravi sono:

- perforazione delle valvole
- distacco di protesi
- ascessi
- emopericardio
- fistole
- infarto cardiaco
- emboli cerebrali
- glomerulonefriti ecc

**Nel dubbio di diagnosi fare sempre emocolture e ecocardio.**

**Le emocolture** se ben fatte e in assenza di antibiotico danno positività al 95%; per cui se ad esempio arriva un paziente che ha già assunto per qualche giorno un antibiotico, si fa un wash out, ovvero si tolgono tutti gli antibiotici per alcuni giorni e poi si fa emocoltura (almeno 3 per escludere errori umani di prelievo) per poi fare una terapia antibiotica mirata.

In genere dalle analisi il paziente con endocardite presenta leucociti alti, anemia, VES, PCR e PCT elevate.

**L'ecocardio** può essere **transtoracico** o **transesofageo**.

Il transtoracico ha specificità al 98%, ma sensibilità 25% (bassa). E' quindi migliore l'ecocardio transesofageo che a parità di specificità elevata ha anche un'alta sensibilità.

(nota: in generale i cardiologi non amano fare il transesofageo perché più invasivo).



Quindi in ogni caso il primo esame da chiedere è l'ecocardiogramma transtoracico, se già questo è positivo ci fermiamo, se questo è negativo e si sospetta clinicamente (analisi sangue, emocolture, eventuale soffio) un'endocardite si chiede l'ecocardiogramma transesofageo.

Ci possono anche essere dei falsi positivi. Le cause più frequenti sono:

- esaminatore senza esperienza
- vegetazioni piccole e mobili
- inappropriatezza strumentale (o ci si limita al trans toracico)

*Il prof cita poi per completezza i criteri diagnostici di Duke dicendo però che di fatto nessuno li usa e che non li chiederà mai (fa capire chiaramente che non apprezza le sue classificazioni = sapere che esiste ma NON FARLO).*

#### **Slide: Endocardite a emocoltura negativa**

Queste derivano da germi che sono molto difficilmente coltivabili o sono presenti in un malato che ha già preso antibiotici, per cui si dice è un'endocardite decapitata.

In questo caso bisogna comunque partire sempre con terapia antibiotica empirica: antibiotico ad ampio spettro (se poi il laboratorio mi dà ulteriori indicazioni associo terapia mirata), sempre antibiotico battericida e per via parenterale.

Quindi NB: non bisogna dimettere il paziente finché non è guarito anche a discapito della DRG, perché se si dimette non è possibile fare la terapia parenterale e l'assorbimento per via orale può non essere ottimale.

*(NOTA integrativa da Wikipedia: I **Diagnosis-related groups** o più semplicemente **DRG** sono l'equivalente in italiano dei **raggruppamenti omogenei di diagnosi** ossia **ROD**.*

*Esso è un sistema che permette di classificare tutti i pazienti dimessi da un ospedale (ricoverati in regime ordinario o day hospital) in gruppi omogenei per assorbimento di risorse impegnate (isorisorse). Tale aspetto permette di quantificare economicamente tale assorbimento di risorse e quindi di remunerare ciascun episodio di ricovero. Una delle finalità del sistema è quella di controllare e contenere la spesa sanitaria.)*

La durata della terapia è di 4-6 settimane, in caso di candida 6-10 settimane post chirurgia.

*Il prof dice che non si dilunga sulle terapie.*

#### **Terapia chirurgica**

Il prof dice che secondo la sua opinione dovrebbe essere fatta molto di più, in ogni caso la terapia chirurgica è imprescindibile se c'è:

- scompenso cardiaco
- candida o comunque endocardite fungina
- embolia (specie cerebrale)
- ascesso extravalvolare
- valvola protesica

Ci sono comunque delle linee guida europee che regolamentano gli interventi (urgenti o meno).

**RICORDARE BENE: La profilassi è raccomandata in caso di procedure a cui possa associarsi una batteriemia in un soggetto predisposto a un'endocardite** (ampicillina /amoxicillina ad es in procedure odontostomatologiche o broncoscopia o cistoscopia ecc.)

*Passiamo ora a un altro argomento, breve, il rischio biologico.*

#### **RISCHIO BIOLOGICO**

Il rischio biologico è la probabilità di sviluppare una malattia infettiva in seguito a contatto con liquido biologico.

Il caso più frequente è quello di un medico/infermiere/operatore sanitario che si punge o si taglia con strumenti infetti, poi ovviamente c'è il caso di contagio per via aerea (polmonite, influenza).

Ci sono 4 gruppi di agenti eziologici: (vedi slide)

- Gruppo 1: agenti che non danno grandi problemi (Stafilococchi...)
- Gruppo 2: di scarso significato (Neisseria...)
- Gruppo 3: danno malattie gravi (Antrace, Brucella, Tifo, Peste, Malaria, **HBV, HCV, HIV**)

- Gruppo 4: danno morte e sono in genere le Febbri Emorragiche (Ebola, Febbre di Lassa, Guinea/Congo). Rientra in questo gruppo anche il Vaiolo, che di fatto dovrebbe essere sparito anche se esiste ancora isolato in laboratori americani e russi).

Se ci si imbatte in agenti del Gruppo 4 in Italia esistono 2 ospedali in grado di trattarli, uno a Milano e uno a Roma dove esistono reparti specializzati in cui il malato viene isolato completamente in una sorta di bolla, e né il medico né l'infermiere vengono mai a contatto con il paziente.

Quindi cosa fare per l'operatore che ad esempio si è punto con ago a rischio biologico?

Esiste la legge 626/94 che va a normare il rischio biologico. Quello che è importante è formare il personale e fare dei programmi di vaccinazione e soprattutto è importante è che in ospedale venga seguito un protocollo (a Verona si va a Borgo Trento).

Come sempre la maggiore prevenzione si fa con le precauzioni universali: lavare mani, usare saponi, guanti, mascherine ecc. Questo perché nella maggior parte dei casi il medico/infermiere/operatore non sa chi ha di fronte.

#### **Vedi slide: Algoritmo decisionale utilizzato dagli operatori**

Si parte sempre dal capire chi è e come sta il soggetto fonte di possibile infezione.

#### **HIV (% bassa di infezione da rischio biologico)**

Se il soggetto fonte è HIV- non si fa niente.

Se il soggetto fonte è HIV+: profilassi entro 24h con 3 farmaci antiretrovirali per 1 mese. In questo modo riduco dell'80% il rischio.

NB: oggi c'è il test biologico molecolare rapido, che da' il risultato in 2 settimane.

#### **HBV**

Se il soggetto fonte è HBV- o vaccinato: non si fa niente.

Se il soggetto fonte è HBV+: somministrazione di Immunoglobuline e vaccino (ovviamente se l'operatore non è vaccinato) se ad alto rischio PEP (profilassi post esposizione).

#### **HCV: non posso fare niente se non monitorare**

(NB: se il paziente fonte si rifiuta di fare il test HIV/HBV si fa profilassi.)

Gli incidenti avvengono prevalentemente con infermieri/operatori/specializzandi, meno con medici.

Prevalentemente capitano al mattino (56%) quando c'è la maggior attività.

Il contatto è di tipo cutaneo, mucoso, ma la maggior parte è la puntura con ago o taglio con bisturi (chirurgo).

Prevalentemente la sede di lesione sono le dita, in particolare della mano sinistra per i destrimani, che tengono la siringa con la destra vogliono reincappucciare l'ago, tengono cappuccio con la sinistra e sbagliano mira. **Di fatto quindi non si deve mai reincappucciare l'ago che va buttato direttamente negli appositi contenitori di plastica rigida.**

NB: Oggi abbiamo a nostra disposizione il test rapido. La profilassi però viene fatta con cautela, non può essere fatta automaticamente perché di fatto può dare gravi effetti collaterali (ad es. sviluppo di diabete).

*Il prof mostra slide con tabelle, numeri e percentuali di incidenti e sviluppo malattia dell'operatore post rischio biologico.*

*Il prof cita infine un caso di meningite da meningococco in un giovane in cui c'è stata una sorta di psicosi di massa per cui è stata fatta profilassi a un sacco di persone: operatori sanitari, delle ambulanze, compagni di scuola ecc. La cosa è stata praticamente assurda dato che la trasmissione avviene solo per contatto molto stretto (conviventi).*

## **Lezione di Malattie infettive del 11/12/2013 (1)**

### **Malattie infettive – 11/12**

**Professore: Ercole Concia**

Sbobinatore: Alessandro Depaoli – Revisore: Marianna Sartorelli

### **MENINGITI**

#### **Introduzione**

Un argomento numericamente non rilevante (in Italia sono circa 1000 all'anno), ma importante perché, quando a un paziente

viene diagnosticata la meningite, si scatena il panico sia tra le persone a lui vicine, sia tra i medici e il personale sanitario che lo hanno accolto.

Si definisce come un **processo infiammatorio a carico delle meningi** riconducibile, nella maggior parte dei casi, a meningococco, pneumococco ed *Haemophilus influenzae*. In era preantibiotica la mortalità era quasi del 100%; oggi, a 80 anni di distanza, la morte da pura meningite è un' circostanza molto rara. In ogni caso la meningite resta una delle poche urgenze mediche, seconda solo allo shock settico, e pertanto dovrebbe essere riconosciuta in poche ore; qualunque ritardo può avere delle conseguenze devastanti!

Tra le slide (*Slide: "Le meningiti: la preclinica"*) si possono osservare due quadri autoptici di meningite batterica: meningi ricche di materiale infetto e purulento con liquor cefalorachidiano torbido anziché limpido come acqua di roccia. Le meningiti virali hanno un quadro differente.

Il liquor cefalorachidiano ha un volume di 200 mL e si rinnova completamente ogni 5-7 ore. Un tempo si discuteva molto sull'opportunità di trattare la meningite con iniezioni di antibiotico a livello liquorale. Questa strategia terapeutica è stata definitivamente abbandonata, sia perché abbiamo molti più antibiotici, sia perché la puntura lombare non garantisce la diffusione completa del farmaco a livello cerebrale.

La meningoencefalite è una forma più grave e più rara che coinvolge anche l'encefalo; in generale si può definire come un'evoluzione negativa di una meningite. Esistono delle forme erpetiche che danno direttamente meningoencefalite. La meningomielite è una forma che coinvolge anche il midollo spinale.

In generale si possono distinguere meningiti a **liquor torbido** e a **liquor limpido**.

Presentano in genere un liquor torbido le meningiti causate da:

- batteri, tra cui quelle da meningococco, pneumococco ed *Haemophilus influenzae*;
- miceti, come ad esempio la meningite da *Candida*.

Presentano tipicamente un liquor limpido le meningiti da:

- virus, come ad esempio la meningite da *Enterovirus*;
- batteri particolari, come le meningiti in corso di tubercolosi, di lue, di brucellosi e di leptospirosi;
- protozoi, come la meningite da *Toxoplasma*, che tendono a dare degli ascessi.

La meningite da criptococco può presentarsi con liquor limpido o con liquor torbido.

## Eziologia

(*Slide "Eziologia della meningite batterica negli Stati Uniti"*) In questa tabella si può osservare l'andamento dell'incidenza delle infezioni meningee in relazione all'agente eziologico. Negli Stati Uniti, come in Italia, la grave infezione sistemica da *Haemophilus influenzae* sta scomparendo grazie alla vaccinazione, che evita non solo il coinvolgimento meningeo, ma anche tutti i reliquati di ordine uditivo.

L'incidenza di meningite da *Neisseria meningitidis* rimane costante, ma tenderà presto a diminuire grazie al vaccino (anche se non garantisce ancora la copertura di tutti i sierotipi). Si osserva poi una forte stabilità, se non addirittura un aumento, dei casi di meningite da *Streptococcus pneumoniae*, spesso scatenata per contiguità da un'otite o una sinusite non ben trattate; sta emergendo un nuovo vaccino anti-pneumococco, il Prevenar, che dovrebbe ridurre le forme sistemiche. Lo streptococco di gruppo B (*Streptococcus agalactiae*) e la *Listeria monocytogenes* sono tipici della meningite neonatale, in quanto spesso colonizzano il canale vaginale e vengono trasmessi durante il parto; in questi casi la mortalità arriva al 50%.

(*Slide "Eziologia"*) Per quanto riguarda gli altri germi, va ricordato che esistono meningiti da miceti: *Cryptococcus neoformans* e le più rare da *Candida* e *Aspergillus*.

Le forme virali, in cui spesso si riscontrano *Enterovirus*, sono banali, a eccezione della meningoencefalite erpetica o da HIV.

Anche le spirochete (*Treponema pallidum* e *Borrelia burgdorferi*, agente eziologico del morbo di Lyme) possono infettare le meningi, come anche qualche protozoo.

Alla nascita (0-4 settimane) il rischio maggiore di meningite è dato da quei batteri che possono colonizzare la madre (che è completamente asintomatica) a livello vaginale: *S. agalactiae*, *L. monocytogenes* e più raramente *E. coli*; sono forme peculiari che si possono prevenire con un semplice tampone vaginale al terzo trimestre di gravidanza e un'eventuale profilassi perinatale. Da 1 a 23 mesi si iniziano a registrare, oltre ai casi da *S. agalactiae* e *E. coli*, le forme classiche da *H. influenzae*, meningococco e pneumococco. Da 2 a 50 anni prevalgono le forme da meningococco e pneumococco. Oltre i 50 anni si aggiungono anche forme da gram-negativi e ricompaiono le meningiti da *L. monocytogenes*, spesso acquisite per via alimentare (alcuni formaggi possono contenere *Listeria*). Altre forme peculiari, con terapia e approccio completamente diverso, sono le meningiti post-chirurgiche: predominano *P. aeruginosa* e *S. aureus*; sono forme rare e difficili da trattare. Un intervento tipicamente a rischio è il trattamento dell'ernia discale, specialmente se eseguito con tecniche particolari, come l'ozonizzazione (oggi in disuso).

(*Slide "Patogeni piu' frequenti"*) Solo 5 dei 13 sierogruppi di *N. meningitidis* causano la malattia: A, B, C, W135 e Y e il vaccino non li copre ancora tutti. *S. pneumoniae* è il più frequente e deriva spesso da otite, mastoidite e sinusite, e quindi non tanto da batteriemia, quanto da contiguità. Bisogna trattare con attenzione queste infezioni perché il batterio può essere resistente all'antibiotico (es. in Italia il 30-40% degli pneumococchi sono resistenti ai macrolidi) e gli esiti della meningite possono richiedere processi riabilitativi lunghi. Otite e sinusite sono quasi sempre batteriche e spesso causate da pneumococco, *H. influenzae* o *Moraxella Catarrhalis* e quest'ultima non causa mai meningite.

In sintesi, la *Neisseria* in genere si riscontra nei bambini, nei giovani o negli adulti, l'*Haemophilus* è prevalentemente pediatrico e in forte calo e lo pneumococco in tutte le età.

Le forme nosocomiali di meningite sono peculiari: derivano spesso dalle pratiche neurochirurgiche e sono scatenate da bacilli gram-negativi (*P. aeruginosa* e *S. aureus*).

## Epidemiologia

(*Slide "Epidemiologia"*) L'incidenza della meningite è di 0,5-5 casi per 100.000 persone; la mortalità è del 10-15%. Nell'Africa sub-sahariana, lungo l'equatore, la meningite è endemica (nel 2001 si registrarono 200.000 casi di meningite con 23.000 morti! i

casì di SARS, che avevano scosso profondamente l'opinione pubblica negli stessi anni, furono appena 8.000!).

In Italia la mortalità per un quadro di pura meningite si aggira intorno al 6%; se il soggetto comincia a presentare anche i segni di sepsi aumenta al 14%; infine il soggetto con sepsi grave può arrivare a un quadro di sindrome di Waterhouse-Friderichsen con distruzione dei surreni e rischio elevato di mortalità (32%). La meningite, in ogni caso, non è una malattia banale e si deve evitare di arrivare al quadro di sepsi. Ogni anno in Italia si registrano circa 1.000 casi di meningite; a Verona 15-20.

## Patogenesi

(Slide "Patogenesi") I batteri arrivano alle meningi attraverso due vie: ematica e per contiguità. Ad esempio una banale infezione a livello orofaringeo può dare luogo a una meningite con una batteriemia oppure diffondendosi attraverso la lamina cribrosa dell'etmoide. Talora dei traumi alla base cranica possono creare dei punti di accesso per i batteri alle meningi creando dei quadri di meningite ricorrente (il professore riporta il caso di un paziente con una frattura inoperabile alla base del cranio che finora ha fatto 8 meningiti!). In questi casi, ovviamente, è ideale il ricorso alla neurochirurgia, ma non sempre è possibile. Il segno tipico di un trauma a questo livello è il gocciolamento dal naso di un liquido limpido e positivo a un test di ricerca del glucosio quando il paziente inclina la testa in avanti.

(Slide "Patogenesi dell'infezione meningococcica") Per quanto riguarda la forma meningococcica, si parte sempre da una colonizzazione a livello rinofaringeo. Infatti, quando ad esempio si registra un caso di meningite meningococcica in una caserma militare, sicuramente posso riscontrare *N. meningitidis* nel tampone faringeo di molti suoi commilitoni. La colonizzazione (o in alcuni casi l'infezione locale) può determinare la disseminazione ematica del batterio e dunque l'infezione meningea.

## Presentazione clinica

("Segni e sintomi iniziali in pazienti con meningite batterica") I segni e sintomi sono pochi e molto caratteristici.

- **cefalea**: molto intensa, è un sintomo molto importante (>90% dei casi);
- **febbre**: molto elevata (39°-40° C), ma non sempre nei bambini, (>90% dei casi);
- **meningismo**: la cosiddetta rigidità nucale, se si tenta di piegare la testa in avanti al paziente a letto, il soggetto piega avanti tutta la schiena (>85% dei casi);
- **altri meno frequenti**: vomito cerebrale (ossia vomito con saliva o poco altro), alterazioni del sensorio, Kerning +, Brudzinski +, convulsioni, alterazioni focali, fotofobia, sonnolenza, artralgie.

(Slide "Decorso clinico") La meningite può essere **fulminante, acuta, subacuta, decapitata o ricorrente**. La forma decapitata, di riscontro molto frequente, è la forma attenuata dalla tempestiva assunzione di un antibiotico da parte del paziente: il meningococco, in particolare, è molto sensibile ad antibiotici di uso frequente come l'Augmentin; il problema di questa forma è che diventa difficile isolare il batterio. Nelle forme ricorrenti il paziente ha un difetto anatomico o immunologico.

Il paziente con la meningite tende ad assumere posizioni antalgiche come l'atteggiamento "a cane di fucile".

Nel bambino è difficile fare diagnosi di meningite e spesso è necessario un occhio specialistico, in quanto la cefalea, la febbre alta e il meningismo possono mancare. Il bambino è letargico, disturbato, piange, rifiuta il cibo, magari ha una diarrea e spesso ha segni a livello cutaneo; può assumere l'atteggiamento "a cane di fucile" e non di rado ha ipertensione della fontanella bregmatica.

(Slide "Fase clinica conclamata") Nella meningite conclamata sono evidenti:

- **segni di ipertensione endocranica**
  - o cefalea pulsante e con segni di esacerbazione parossistica
  - o vomito cerebrale a getto senza nausea
  - o (nel bambino) ipertensione della fontanella
- **segni di irritazione meningea**
  - o segno di Kerning: il paziente sdraiato oppone resistenza all'estensione di un arto inferiore sollevato
  - o segno di Brudzinski: inclinando avanti la testa del paziente sdraiato, questi flette gli arti inferiori
  - o opistotono
  - o posizioni antalgiche
- **segni neurologici**
  - o coma
  - o cecità
  - o fotofobia
- **segni infettivi**
  - o febbre
  - o sepsi con sindrome di Waterhouse-Friderichsen
  - o petecchie cutanee

## Diagnosi

Oltre alla rilevazione dei segni clinici, si possono osservare una leucocitosi (20.000 bianchi) con neutrofilia (80-90%), elevazione della VES (100-200 mm) e della PCR (300-400 mg/L). Si devono eseguire le emocolture, anche se non sempre risultano positive, una TAC encefalo, per verificare la presenza di ipertensione endocranica (se si riscontra, evitare la biopsia per il rischio di impaginazione ???) cerebrale) e infine la puntura lombare per esaminare il liquor sul piano microbiologico e citobiochimico.

(Slide "Approccio terapeutico", dove è rappresentato uno schema per la corretta procedura di diagnosi di meningite).

La puntura lombare si può eseguire su un paziente seduto o coricato sul fianco; determinando la posizione delle creste iliache e tracciando una linea immaginaria tra di esse, si può trovare il punto ideale posto subito al di sotto di tale linea. Il punto più indicato è tra L3 e L4. In un paziente giovane si tratta di una manovra relativamente semplice, ma può rilevarsi difficoltosa negli obesi, negli anziani o negli artritici (per la possibile presenza di osteofiti). Naturalmente l'operatore deve essere dotato di guanti e mascherina.

Se si preleva un liquor torbido, si può già pensare a una meningite batterica; ma il problema è molto più complesso. (Slide "Caratteristiche chimico fisiche del liquor")

· Liquor normale

- o pressione: <20 cm H<sub>2</sub>O
- o leucociti: 1-2 x 10<sup>6</sup>/L
- o PMN: <1%
- o rapporto glucosio CSF/siero: >0,5
- o proteine: <0,45 g/L
- o lattati: <2 mmol/L

· Meningite batterica acuta (il professore non parla dei valori in forma cronica, seppur presenti sulla tabella...)

- o pressione: >20 cm H<sub>2</sub>O
- o leucociti: 1.000-5.000 x 10<sup>6</sup>/L
- o PMN: >>50%
- o rapporto glucosio CSF/siero: <0,4 (i batteri utilizzano gli zuccheri)
- o proteine: >1 g/L
- o lattati: >4 mmol/L

· Meningite asettica (virale)

- o pressione: <20 cm H<sub>2</sub>O
- o leucociti: 500-1.000 x 10<sup>6</sup>/L
- o PMN: <50% (la maggior parte sono linfociti!)
- o rapporto glucosio CSF/siero: >0,4 (i virus non utilizzano gli zuccheri)
- o proteine: variabile (mai elevate)
- o lattati: >2 mmol/L

· Meningite tubercolare (difficile da diagnosticare!)

- o pressione: >20 cm H<sub>2</sub>O
- o leucociti: 10-500 x 10<sup>6</sup>/L
- o PMN: >50%
- o rapporto glucosio CSF/siero: <0,4 (i micobatteri utilizzano gli zuccheri)
- o proteine: >1 g/L
- o lattati: >3,5 mmol/L

## Microbiologia

È possibile applicare immediatamente una colorazione gram a uno striscio di liquor. Gli accoppiamenti più frequenti sono:

- cocchi (diplococchi) gram-negativi = *Neisseria meningitidis*
- bacilli gram-negativi = *Haemophilus influenzae*
- cocchi gram-positivi = *Streptococcus pneumoniae*
- bacilli gram-positivi = *Listeria monocytogenes*

Tali batteri sono molto sensibili alla temperatura, pertanto qualunque prelievo di liquor per una sospetta meningite non deve mai essere messo in frigorifero!

## Vie di trasmissione e variabilità individuale

Le infezioni di meningococco si trasmettono da portatori asintomatici per via aerea. Il malato può essere una sorgente d'infezione, ragion per cui esistono dei protocolli di profilassi per le persone più a rischio. Non è ancora stato chiarito il motivo per cui alcuni individui (generalmente la maggior parte) restano portatori asintomatici e altri sviluppano la meningite; probabilmente la risposta va ricercata nella genetica e nelle caratteristiche della risposta immunitaria. (Il professore, a proposito della risposta immunitaria, riporta il caso di una paziente arrivata alla sua attenzione per un ascesso cerebrale. Dopo due cicli di antibiotico falliti e dopo aver convinto la paziente, in un primo momento riluttante, a sottoporsi a una biopsia cerebrale, si rileva un'infezione da *Nocardia asteroides*, un microrganismo opportunisto che generalmente infetta gli immunodepressi. La paziente, che ha una conta di CD4+ di 124/mm<sup>3</sup>, ora, a distanza di due anni e dopo una terapia specifica, sta bene, ma dovrà continuare la terapia *quoad vitam* per il quadro di grave immunodeficienza che presenta, nonostante nessuno abbia ancora compreso di quale quadro si tratti. Il professore riporta anche il caso di un trapiantato di cuore che giunge in pronto soccorso per la comparsa di disturbi neurologici. Si rileva un ascesso cerebrale e la presenza nel liquor di galattomannano, tipico dell'*Aspergillus*. Diagnosi di aspergillosi cerebrale in un trapiantato di cuore da 15 anni. Il paziente è stato trattato, è migliorato ma non si può e non si potrà mai dire che è guarito! Solo la presenza di un sistema immunitario efficiente può garantire l'eradicazione completa del microrganismo!).

La morte da meningite da meningococco si ha per sindrome da apoplezia surrenalica associata a sepsi grave. In un caso dubbio o sospetto, è comunque opportuno isolare il malato e trattarlo immediatamente.

Il meningococco ha pochissime resistenze e si può trattare in maniera ottimale con la semplice penicillina G, che tuttavia è difficile da reperire in commercio per lo scarso interesse a produrla.

L'approccio allo pneumococco è completamente diverso: innanzitutto può dare infezioni relativamente banali (otite, sinusite), serie (polmonite) o invasive (sepsi, meningite, esofagite, peritonite). La suscettibilità individuale è, per motivi ancora sconosciuti, molto variabile. (Il professore precisa che le infezioni, in generale, possono essere ricorrenti negli immunodepressi, in quanto, come già esemplificato sopra, non riescono a eliminare completamente il microrganismo con la sola terapia antibiotica, anche se sostenuta. Può essere interessante capire quale sia il meccanismo immunitario difettivo nel malato, ma non c'è alcun interesse pratico a farlo; ad esempio, sapendo che quel malato ha un deficit nella fagocitosi, che farmaco posso dargli? Nessuno. Un tempo, per aggirare questo tipo di problemi, esistevano gli autovaccini, cioè il malato veniva vaccinato con un estratto trattato

dei suoi stessi batteri, ma ora -lamenta il professore- non si fanno più.). Esistono molti sierotipi di pneumococco. Un primo vaccino, messo a punto diversi anni fa, non si è rivelato molto efficace e sta cadendo in disuso; da poche settimane è in commercio un vaccino nuovo, che non dà una protezione totale, ma riduce significativamente l'incidenza di forme invasive. Il batterio è un diplococco gram-positivo, lanceolato, spesso dotato di una capsula, che lo rende particolarmente pericoloso per gli splenectomizzati (per i quali non esiste ancora un protocollo vaccinale contro H. influenzae, meningococco e pneumococco).

### Terapia

(Solo qualche generalità). È opportuno somministrare subito del **cortisone**, per un massimo di 48 ore, al fine di ridurre l'infiammazione, poiché spesso le sequele sono legate all'aumento marcato delle proteine susseguente alla meningite. In seguito bisogna eseguire la puntura lombare e quindi, una volta identificato il germe responsabile e le rispettive sensibilità e resistenze, avviare immediatamente la terapia adeguata. Le resistenze ai farmaci variano in modo marcato in nazioni diverse e di pari passo, nello spazio e nel tempo, variano i protocolli terapeutici. Il trattamento di un'infezione da pneumococco negli Stati Uniti richiede spesso l'uso della vancomicina, mentre in Italia è limitato solo a pochissimi casi.

La terapia, oltre a essere **mirata**, deve avere una **posologia molto alta e mantenuta nel tempo**. La polmonite da pneumococco si tratta con 3 g/die di cefotaxime; una meningite richiede 12 g/die, poiché i farmaci faticano a superare la barriera emato-encefalica. Inoltre bisogna considerare che l'antibiotico, soprattutto all'inizio della terapia, è favorito dall'infiammazione; pertanto avrebbe addirittura senso aumentare le dosi in corso di terapia (anche e soprattutto a fronte di un miglioramento!) perché il farmaco arriva progressivamente in minore quantità. Ovviamente un dosaggio in aumento non si prescrive mai, ma si comprende quanto sia sbagliato e pericoloso abbassare le dosi appena il quadro migliora. In ogni caso è importante scegliere un farmaco che riesca a oltrepassare bene la barriera emato-encefalica; la scelta in genere cade su cefotaxime o ceftriaxone a dosaggio doppio rispetto alle dosi solite. Di penicillina, che ormai si usa di rado, occorrono 30 milioni di U.I. rispetto ai classici 3-4 milioni.

### Complicanze

Non sono frequenti. Nel bambino è grave l'**idrocefalo**, che richiede il posizionamento di una derivazione esterna. Possono persistere **deficit neurologici** (da qui l'accezione spregiativa del termine "meningitico"). Non rari i **deficit uditivi**, tipici di H. influenzae.

### Prevenzione e chemiopprofilassi

La vaccinazione routinaria è stata introdotta da una quindicina d'anni. Si somministra al 13° mese, al 5° anno e al 15° anno (Men C). Si ricorda che oggi, soltanto in Veneto, qualunque vaccinazione non è più obbligatoria e il rifiuto non crea più complicanze burocratiche; in ogni caso la copertura regionale rimane eccellente.

L'unica meningite che può richiedere una chemiopprofilassi è la meningococcica. Se un paziente è stato a contatto stretto con un malato, probabilmente è stato colonizzato dal batterio e può essere sottoposto a una chemiopprofilassi per evitare che tale condizione diventi malattia. La chemiopprofilassi è indicata solamente per i soggetti ad alto rischio, deve iniziare quanto prima ed è molto limitata nel tempo.

I **soggetti ad alto rischio** sono:

- contatti conviventi: chi vive a casa con il malato o ha mangiato e dormito nella stessa abitazione (collegi, caserme, ecc.);
- contatti all'asilo nido: altri bambini e personale di assistenza;
- contatti della stessa sezione o che hanno condiviso dei locali alla scuola materna;
- personale sanitario che abbia intubato e/o eseguito una respirazione bocca a bocca al malato;
- soggetti esposti a contatto con le secrezioni del malato (baci, condivisione dello spazzolino, ecc.).

In tutti i casi si parla di contatti stretti.

Non è raccomandata per:

- alunni di scuole superiori o università;
- assenza di contatto stretto;
- personale di assistenza che non abbia eseguito le manovre suddette.

La **chemiopprofilassi** consiste in una **singola compressa di ceftriaxone 250 mg o di ciprofloxacina 500 mg, oppure due compresse 600 mg di rifampicina** in due giorni. Banale, ma non per questo da dare a tutti.

---

## Lezione di Malattie infettive del 18/12/2013 (1)

---

lezione di malattie infettive del 18/12/2013, Prof Azzini.

INFEZIONE DA EBV

SBOBINATORE: Cristina Chiamenti

REVISORE: Giorgia Romanò

CASO CLINICO:

Studente giovane (16 anni) con febbre alta, artromialgia, stanchezza, inappetenza, faringodinia che ostacola la deglutizione e comparsa di tumefazione laterocervicale a destra. I sintomi persistono da tre giorni. Somministrato Augumentin. E.O: faringe iperemica, tonsille aumentate di volume, medializzate, con tracce di fibrina biancastra-grigiastra. Rush cutaneo diffuso, non puriginoso e non rilevato. Riscontro di linfadenopatia generalizzata ma soprattutto laterocervicale. Splenomegalia.

IPOTESI DIAGNOSTICHE:

Dai reperti di mal di gola, placche, febbre alta potremmo essere di fronte a: un' 'infezione BATTERICA; mononucleosi infettiva (MI) ; infezione da CMV che dà un quadro molto simile alla mononucleosi infettiva; infezione acuta da HIV; infezione da TOXOPLASMA; malattia REUMATOLOGICA se ci fossero anche sintomi artritici. Il rush cutaneo crea dubbi su una possibile reazione allergica da farmaci o una malattia esantematica.

#### ESAMI DEL SANGUE:

Leucocitosi à 18.000 bianchi ( tonsillite batterica?) in particolare linfocitosi: questa però è poco compatibile con un' infezione batterica, depone maggiormente per un' infezione di tipo virale, oppure potrebbe essere un quadro ematologico come ad esempio una leucemia. Le piastrine sono basse. L' emoglobina è buona. C'è un' epatopatia perché le transaminasi sono alterate. La funzionalità renale va bene. La PCR è bassa.

Viene eseguito un ECO COLLO poiché i linfonodi sono ingrossati. Effettivamente viene vista una linfadenomegalia ma di tipo reattivo, quindi viene esclusa la possibilità di una malattia ematologica neoplastica.

Viene eseguito un ECO ADDOME per rialzo transaminasi anche se il paziente non si lamenta di dolori addominali, da questo emerge una splenomegalia con un fegato tutto sommato normale.

Visita OTORINO perché il rischio è di un' ascessualizzazione retrotonsillare (anche se nel quadro ci sta poco). L' otorino esegue una puntura esplorativa, poiché il rischio è che ci siano raccolte ascessuali che poi scendano verso il basso lungo le fasce del collo, finendo nel mediastino, divenendo quindi un' urgenza chirurgica.

**IPOTESI: SINDROME SIMIL-MONONUCLEOSICA.** Viene quindi eseguita una sierologia per EBV, CMV, TOXOPLASMA.

- CMV e TOXOPLASMA: IgM negative e IgG POSITIVE è infezione pregressa. Questo invece è sicuramente un quadro d' infezione acuta in atto.

- MONOTEST: va a vedere degli anticorpi eterofili, consiste nel porre su un vetrino una goccia di siero del paziente con del sangue di coniglio, quando la reazione è positiva si agglutinano, i globuli rossi precipitano per la presenza degli anticorpi eterofili contro EBV. Non è però specifico. In questo caso risulta essere positivo, anche se potrebbe essere negativo e non per questo escludere diagnosi di mononucleosi infettiva, che si basa invece sulla sierologia per la certezza diagnostica. Se infatti il test è negativo ma il quadro clinico depone molto per la MI conviene andare avanti con le indagini sierologiche.

- Ricerca di anticorpi anti VCA e EBNA. Questi sono antigeni di superficie del virus. Anticorpi anti- VCA IgM si positivizzano in fase acutissima. Gli EBNA possono essere IgM e IgG. Se ci sono IgM anti EBNA questi sono di solito consensuali a IgM-VCA , suffragando un quadro d' infezione acuta in atto. Inoltre l' EBNA IgM positivo con un IgG negativo suffrago ulteriormente questo quadro. Se fosse un' infezione pregressa avremmo IgM VCA e IgM EBNA negative e IgG EBNA positivo.

In questo caso viene fatta la diagnosi di MONONUCLEOSI INFETTIVA.

È una mononucleosi infettiva di diagnosi clinica-sierologica e il trattamento è esclusivamente sintomatico: antipiretici e riposo; il riposo è importante perché è una malattia debilitante, con una convalescenza lunga. L' indicazione per il ricovero è solo quando i pazienti non riescono proprio a deglutire, quindi vanno incontro a disidratazione; in questo caso il trattamento consiste nella somministrazione di fluidi cristalloidi. La terapia corticosteroidica viene usata quando l' impegno tonsillare è notevole per ottenere una rapida diminuzione della tumefazione tonsillare, la quale potrebbe portare anche al rischio di soffocamento; inoltre viene impiegata anche quando c'è importante splenomegalia con conseguente rischio di rottura. Non si usa la terapia antibiotica dato che è un' infezione virale, anche se può esserci sovra infezione batterica; In questo caso si può somministrare un antibiotico, ma è meglio evitare i beta lattamici, dal momento che in corso di mononucleosi infettiva inducono, nella stragrande maggioranza dei casi, reazioni avverse che consistono in un rush cutaneo. Questa non è una reazione allergica, è una reazione avversa da ipersensibilità, se viene somministrato in qualsiasi altra occasione il beta lattamico non causa questo.

#### MONONUCLEOSI INFETTIVA

La mononucleosi infettiva viene descritta per la prima volta come quadro sindromico all' inizio del secolo, qualche anno dopo il riscontro di positività al monotest (vedi in seguito) che veniva quindi usato come strumento per fare diagnosi. Il virus viene identificato per la prima volta negli anni '60.

EBV: Herpes virus HSV4, a dna doppia elica. E' ubiquitario. Non determina infezioni seguendo la stagionalità, ma le infezioni sono possibili in qualsiasi periodo dell' anno, sia nell' emisfero Nord che nell' emisfero Sud.

Caratteristica fondamentale del virus EBV, analogamente a tutti i virus erpetici, è quella di determinare un' infezione latente. Quindi una volta infettati non siamo più in grado di eliminarlo, chi contrae una volta la MI diviene immune, ma latentemente rimane infettato dal virus; il serbatoio è costituito principalmente dai linfociti B. Gli effetti del virus Epstein-Barr che va ad infettare le cellule del sistema linfatico/ immunitario non si associano a patologie solo strettamente infettive (come la MI) ,ma anche a patologie neoplastiche come il linfoma di Burkitt, malattie linfoproliferative soprattutto nei pazienti immunodepressi come nei trapiantati, linfoma di Hodgkin, carcinoma rinofaringeo, linfomi a cellule T e NK a livello nasale, e linfomi periferici. Questo virus fa da trigger per indurre trasformazioni delle cellule infettate in senso neoplastico.

L' infezione è ubiquitaria e caratteristica dell' età pediatrica. Nei bambini, che sono la quasi totalità dei soggetti affetti, l' infezione è asintomatica o paucisintomatica con un quadro simil-influenzale, di conseguenza spesso se ne viene a conoscenza solo successivamente, grazie alla sierologia. Nell' adulto, da un terzo alla metà dei casi è sintomatica, anche con quadri piuttosto violenti che possono richiedere il ricovero; tra questi, la fascia d' età più colpita è il giovane adulto.

Anticorpi anti-EBV sono stati trovati ovunque nel mondo, quasi tutti gli adulti sono positivi.

Il virus può infettare anche alcuni animali, ma la circolazione per l' uomo è esclusivamente interumana.

**MALATTIA DEL BACIO.** Per trasmettere il virus c'è bisogno del passaggio di saliva, non c'è la via aerea inalando droplet; invece il CMV, che dà un quadro simil-mononucleosico, viene eliminato anche attraverso l' urina, quindi è possibile infettarsi cambiando i bambini infettati.

#### RESERVOIR :

- paziente asintomatici che albergano EBV nelle tonsille, quindi se li baciamo acquisiamo l' infezione.

- portatore asintomatico che può albergare il virus per mesi o anni, prevalentemente a livello delle tonsille ma non solo, ed elimina il virus con saliva anche in maniera non continuativa, ma non si sa perché in alcuni momenti lo espelle e in altri no. Non si sa per quanto tempo un soggetto sia contagioso, non è prevedibile quanto albergherà EBV nelle tonsille, di conseguenza non si può

nemmeno consigliargli limitazioni nei comportamenti (eventuali comportamenti a rischio), anche perché è una malattia relativamente benigna.

Le popolazioni dove la circolazione del virus è prevalente i più infettati sono, oltre ai bambini, i giovani adulti come studenti e commilitoni. Il tasso di ospedalizzazione è basso e la maggior parte delle mononucleosi è gestibile a domicilio; se la febbre è alta e non si risolve dopo alcuni giorni di trattamento antibiotico, l'impegno tonsillare compromette la deglutizione, allora c'è l'ospedalizzazione. Non abbiamo report sulla circolazione del virus di Epstein-Barr, in quanto non necessita di notifica obbligatoria.

La morte per mononucleosi è rara ma possibile, le cause possono essere:

- EMORRAGIA DA ROTTURA DELLA MILZA. Può essere traumatica ma anche spontanea laddove la milza risulti essere particolarmente voluminosa, grossa e friabile.
- IMPEGNO TONSILLARE ANELLO DEL WALDEYER molto importante, che può compromettere la respirazione.
- SOVRAINFEZIONI BATTERICHE in pazienti già debilitati e immunocompromessi.
- INSUFFICIENZA EPATICA DA EPATITE FULMINANTE
- COINVOLGIMENTO MIOCARDICO estremamente raro.

PATOGENESI. Il virus EBV entra in bocca, infetta le cellule epiteliali oro-faringee e ne provoca la lisi. Questo gli permette di ampliare notevolmente la carica infettante. Sempre a livello tonsillare, o a livello di linfonodi del tessuto linfoide dell'anello del Waldeyer, ci sono linfociti B che possono essere infettati direttamente o per contiguità, per effetto dell'infezione delle cellule epiteliali. I linfociti B passano in circolo, diffondono l'infezione e si rendono responsabili del quadro clinico-sintomatico, inoltre presentano l'antigene ai linfociti T e si rendono così responsabili dell'induzione della risposta immunitaria.

LUC sono linfociti attivati, cellule atipiche, legate appunto all'infezione di mononucleosi e prendono il nome di cellule di Downey. Sono CD8+ attivate e si vedono facendo lo striscio di sangue periferico; sono importanti per permettere la distinzione dalle leucemie.

#### CLINICA:

- Faringodinia, c'è praticamente sempre. Faringite di entità variabile, particolarmente impegnativa all'inizio della storia dell'infezione e poi migliora progressivamente senza bisogno dell'antibiotico, migliora anche con semplici sciacqui di collutorio ad azione disinfettante. Le tonsille effettivamente possono essere molto voluminose e pericolose se si medializzano, sono iperemiche e puruloidi, ricoperte da una patina biancastra e maleodorante che mima in tutto e per tutto la faringite streptococcica. Non sono grigie ma bianco-verdastre.
- Febbre alta.
- Linfadenomegalia dei linfonodi latero-cervicali o retronucali, che sono dolenti alla palpazione. La linfadenopatia è soprattutto laterocervicale e di solito è simmetrica, usualmente regredisce con la progressione della malattia. Nell'infezione da CMV i linfonodi sono aumentati in tutte le più comuni sedi di repere, soprattutto a livello superficiale ( ascellare , inguinale..). Questo è il quadro con il quale spesso il paziente si presenta.
- Può esserci splenomegalia in circa un paziente su due.
- Può esserci astenia marcata.
- Cefalea.
- Può esserci rash cutaneo che può essere molto simile al morbillo (DD). Ma l'eritema maculare è reattivo all'utilizzo della beta-lattamina: amoxicillina , ampicillina.
- Edema periorbitario.
- Epatomegalia è rara, di solito si vede la splenomegalia.

#### Le COMPLICANZE.

- L'evento più frequente è la sovra infezione batterica: tonsillite batterica vera e propria. Infatti al paziente ricoverato con sospetto di MI si esegue sempre un tampone faringeo per escludere infezioni da streptococco.
- Ostruzione delle vie aeree per ingombro sterico legato alle tonsille e all'anello del Waldeyer.
- La rottura della milza spontanea o traumatica anche a causa di un solo colpo perché è una milza grossa, fragile e friabile; comunque avviene raramente.
- Meningite a liquor limpido, ad evoluzione benigna poiché si risolve spontaneamente, semplicemente lasciando il tempo alla storia naturale del virus di fare il suo decorso.

Altre complicanze rare ma che si possono verificare sono leucopenia, anemia, trombocitopenia e raramente pancitopenia.

#### DIAGNOSI:

Il paziente è febbrile e all'esame di laboratorio risulta una linfocitosi atipica. Diagnosi differenziale con altre patologie: sindrome simil mononucleosica da CMV, infezione acuta da HIV però questa di solito è asintomatica, toxoplasmosi, in alcuni casi epatite virale acuta A (HAV) , rosolia e morbillo, reazioni a farmaci.

La diagnosi di MI si basa su:

- sospetto CLINICO, anamnestico ed epidemiologico per l'età (infatti solitamente sono pazienti giovani).
  - In secondo luogo ESAMI EMATOCHEMICI: leucocitosi con linfocitosi.
  - Il gold standard per fare diagnosi di certezza è la SIEROLOGIA: lasciando stare gli antigeni precoci perché non vengono testati, vengono testati invece VCA-IgG VCA-IgM e EBNA. (VCA= viral capsid antigen).
- Nell'infezione *acuta*: devo avere le IgM-VCA e non ancora l'EBNA, che è quello che definisce la memoria immunitaria e resta poi per tutta la vita. VCA è liberato precocemente nel corso dell'infezione, un'infezione acuta è caratterizzata dalla presenza di VCA circolante e dei rispettivi anticorpi, IgM e IgG, che possono essere presenti anche contemporaneamente in fase acuta o in un'infezione recente. Invece più avanti nel corso dell'infezione, ma può essere anche durante la fase sintomatica, cominciano a comparire gli EBNA poi francamente positivi durante la convalescenza. Se non si hanno gli EBNA, o iniziano a positivizzarsi ma il laboratorio non è chiaro, in presenza comunque di un franco igM positivo vuol dire che c'è stata un'infezione acuta o molto



recente. Quando spariscono le IgM-VCA e rimane la memoria immunologica determinata da IgG-VCA e EBNA: è un'infezione passata.

TRATTAMENTO. E' sintomatico: a base di antipiretici se il paziente è francamente febbrile e idratazione se il paziente non è in grado di idratarsi autonomamente. Cortisone in casi selezionatissimi, nei pazienti splenomegalici e con importante impegno tonsillare. In ogni caso si utilizza solo per qualche giorno, quindi comunque non è un trattamento cronico che immunodeprime.

EBV in gravidanza: non è come CMV, non ha un potenziale effetto patologico nei confronti del prodotto del concepimento; infatti non è uno dei virus che viene monitorato in corso di gravidanza.

TUMORI ASSOCIATI ALL'EBV: L'EBV agisce probabilmente come evento scatenante. E' legato all'infezione cronica da EBV, quindi alla sua latenza nell'organismo; Inoltre sono neoplasie che seguono un trattamento chemioterapico, non si imposta un trattamento specifico antivirale. Le malattie linfoproliferative associate all'EBV sono chiamate PTLD, sono tipiche di pazienti trapiantati soprattutto di organo solido.

Il virus di Epstein-Barr, inteso come codice genetico, si identifica nelle cellule neoplastiche. Il fattore scatenante si ritiene che possa essere l'immunosoppressione: essendo un virus che infetta latentemente, nel momento in cui le difese si abbassano il virus si riattiva dalla latenza; a differenza del CMV che, in caso di riattivazione, determina recrudescenze febbrili o danno d'organo localizzato a livello intestinale, polmonare o del SNC, l'EBV quando si riattiva dà veri e propri tumori, linfomi.

- LINFOMA DI HODGKIN in cui EBV sembra essere coinvolto in circa la metà dei casi, non si conosce quale sia il fattore scatenante, sono colpiti soprattutto i bambini africani.

- LINFOMA PRIMITIVO DEL SNC. L'EBV c'è sempre ed è tipico dell'AIDS, è una patologia aids defining, mortale. L'EBV lo si identifica sempre nel liquor, è un'infezione del SNC con evoluzione in senso neoplastico.

- LINFOMA DI BURKITT. Sono colpiti prevalentemente i bambini africani e l'EBV è chiamato in causa molto spesso. Il linfoma di Burkitt dà masse linfonodali laterocervicali, colpisce soprattutto i bambini piccoli in aree dove la malaria è fortemente endemica, si pensa quindi ci sia un gioco tra plasmodio e il virus nel determinare l'evoluitività in senso neoplastico delle cellule infettate. EBV si identifica nelle cellule tumorali. Questo linfoma comunque ha una prognosi buona: risponde bene al trattamento chemioterapico purché sia preso in tempo.

- CARCINOMA RINOFARINGEO. Frequenza variabile di riscontro dell'EBV. Colpisce soprattutto i cinesi, quindi probabilmente esiste una predisposizione genetica. Questo tumore si concentra in Cina ma anche in Africa centrale e settentrionale, in Islanda e in Alaska. In Cina è uno dei principali tumori maligni sia nel sesso maschile che femminile, più raro in altre parti del mondo. L'EBV si ritrova nelle cellule tumorali, ma non si conosce bene quale sia il meccanismo che porta all'evoluzione tumorale, forse la mutazione di un oncogene. Questo linfoma è più aggressivo rispetto al linfoma di Burkitt ma risponde abbastanza bene alla chemioterapia.

Le malattie linfoproliferative EBV correlate (PTLD) sono neoplasie emerse negli ultimi 20 anni in seguito all'aumento della pratica dei trapianti soprattutto di organi solidi. Sono tumori che si manifestano anche in tempi piuttosto rapidi rispetto a quando si effettua il trapianto, e quindi si inizia l'immunosoppressione. Si trattano con la chemioterapia, ma si stanno studiando terapie particolari che consistono nel prelevare linfociti dal paziente affetto dalla neoplasia, recuperare i linfociti anti-EBV perché esprimono antigeni particolari di superficie, amplificarli, e reiniettarli perché aggrediscano cellule tumorali EBV positive; I successi sono modesti.